



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología

DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

**INFLUENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO, Y
LOS HáBITOS DE VIDA EN LA FRAGILIDAD, LA
DISCAPACIDAD Y LA CALIDAD DE VIDA EN
ADULTOS MAYORES**

Tesis doctoral:

Raúl Francisco Pérez Tasigchana

Directores:

Dra. Pilar Guallar-Castillón

Dr. Fernando Rodríguez-Artalejo

Madrid 2017



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA Y
MICROBIOLOGÍA
C/Arzobispo Morcillo, 4, 28029 Madrid

La profesora Dña. M^a Pilar Guallar Castellón, Profesora Titular del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y el profesor D. Fernando Rodríguez Artalejo, Catedrático del mismo Departamento,

INFORMAN:

Que D. Raúl Francisco Pérez-Tasigchana ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado: "Influencia del síndrome metabólico, y los hábitos de vida en la fragilidad, la discapacidad y la calidad de vida en adultos mayores". Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor en Epidemiología y Salud Pública.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 13 de junio de 2017.

Este trabajo fue parcialmente financiado por Sanofi-Aventis y el Instituto de Salud Carlos III FIS PI11 otorga / 01379 y PI12 / 1166 (Ministerio de Salud de España), Raúl Francisco Pérez Tasigchana recibió una beca doctoral del Gobierno Nacional del Ecuador a través del Instituto Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación-SENESCYT.

A Natalia, Lola y Victoria

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación realizado en la universidad Autónoma de Madrid ha sido posible gracias a un maravilloso grupo de personas que durante estos años me han brindado su apoyo, conocimientos y ayuda necesarios para cumplir con esta meta.

Al profesor D. Fernando Rodríguez Artalejo, director del departamento y director de mi tesis doctoral, quien apenas conociéndome me acogió en tan prestigioso grupo de investigación. Su admirable dedicación, su objetividad sus actitudes y valores serán referente durante mi vida. Ha sido un honor aprender de él.

A la profesora Dña. Maria Pilar Guallar Castellón, directora de mi tesis doctoral, por su voto de confianza y por el conocimiento compartido, su pasión y dedicación a la investigación han sido fundamentales para la realización de este trabajo. Además, la amistad y el cariño brindado durante estos 4 años han hecho que estar lejos de casa sea menos difícil.

Al profesor D. Jose Ramon Banegas, por su humanismo, inteligencia y gran sentido del humor, cualidades loables y dignas de emular. Gracias por su colaboración y consejos.

A todos los profesores del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, en particular a Dña. Esther López García, Dña. Esther García-Esquinas, D. Martin Laclaustra, D. Iñaki Galán, D. Juan Donado, D. Rafael Herruzo, Dña. Auxiliadora Graciani y Dña. Luz León. Ha sido un honor tenerles como maestros y amigos.

A mis compañeros de formación durante el master y el doctorado, hemos compartido aulas y despacho, fueron muchas horas de trabajo y estudio donde siempre aprendimos algo nuevo, en especial a mis amigos Vanesa Hidalgo, Mathias Roberto Loch, Maritza Muñoz, Edilberto Orozco, Marcela Zambrin Campanini y Bibiana Perez, con quien compartimos la añoranza de la tierra lejana y las alegrías de las nuevas experiencias, es un gusto ser su amigo y siempre los consideraré mi familia y a Dña. Helena Sandoval Insausti (la Tía), por tantas risas y conocimientos compartidos.

A David Alvarez, y Milagros Santos, por la eficiencia, amabilidad y amistad.

Al Gobierno del Ecuador, por impulsar el programa de becas SENESCYT (secretaría nacional de educación superior ciencia y tecnología) que hizo posible mi estancia de estudios en España.

A la familia Pérez-Rojas, por acogernos al otro lado del mundo.

A Diego y Diana mis grandes amigos, con quienes empezó esta aventura cerca del Amazonas.

A mi familia y amigos en el Ecuador que siempre y a pesar de la distancia me ha brindado su apoyo, a mi Madre “si ella no fuese quien es yo no sería quien soy”; gracias por su sacrificio, entrega y amor. A mi hermana, por perder y ganar las mismas batallas y ser mi ejemplo de perseverancia. A Mateo por su alegría y la espera de estos años. A mi abuelita, por sus bendiciones y oraciones. A mis suegros, por acogerme en su familia y brindarme su cariño. Y a mi buen amigo D. Nelson Mosquera Flor, por ser amigo, consejero y familia.

A mi amada esposa, Natalia. Gracias por las caminatas en este Madrid ahora menos extraño y ser mi compañera en este camino de crecimiento. Tu sacrificio, solidaridad y amor son el motor de esta familia, nada de esto sería posible ni tendría sentido sin ti.

A mi Padre, sé que está conmigo guiando y bendiciendo mis pasos.

A Dios y a la vida que me han dado tanto.

1	Introducción	14
1.1	Envejecimiento poblacional.....	15
1.2	Síndrome metabólico	17
1.3	Fragilidad.....	19
1.4	Discapacidad.....	23
1.5	Hábitos saludables	24
1.6	Calidad de vida relacionada con la salud.....	25
2	Planteamiento y Objetivos	27
2.1	Planteamiento	28
2.2	Objetivos.....	30
3	Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España	32
3.1	Introducción.....	33
3.2	Materiales y métodos.....	34
3.2.1	Diseño y participantes del estudio	34
3.2.2	Variables de estudio	34
3.2.3	Análisis estadístico.....	36
3.3	Resultados.....	36
3.4	Discusión	42
4	Asociación del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con la fragilidad en los adultos mayores: un estudio prospectivo	47
4.1	Introducción.....	48
4.2	Materiales y métodos.....	49

4.2.1	Diseño y participantes del estudio	49
4.2.2	Variables del estudio.....	49
4.2.3	Análisis estadístico.....	52
4.3	Resultados.....	53
4.4	Discusión	56
5	Impacto combinado de hábitos tradicionales y no tradicionales sobre la fragilidad y discapacidad: un estudio prospectivo en adultos mayores	64
5.1	Introducción.....	65
5.2	Materiales y métodos.....	66
5.2.1	Diseño y participantes del estudio	66
5.2.2	Variables de estudio.....	67
5.2.3	Análisis estadístico.....	71
5.3	Resultados.....	72
5.4	Discusión	82
6	Dieta mediterránea y calidad de vida relacionada con la salud en dos cohortes de adultos mayores no institucionalizados	88
6.1	Introducción.....	89
6.2	Materiales y métodos.....	90
6.2.1	Diseño y participantes del estudio	90
6.2.2	Variables del estudio.....	91
6.2.3	Análisis estadístico.....	94
6.3	Resultados.....	95

6.4	Discusión	102
7	Conclusiones.....	107
7.1	Conclusión objetivo 1	108
7.2	Conclusión objetivo 2	108
7.3	Conclusión objetivo 3	108
7.4	Conclusión objetivo 4	109
8	Referencias.....	110
9	Resumen.....	134
9.1	Resumen objetivo 1	135
9.2	Resumen objetivo 2	136
9.3	Resumen objetivo 3	137
9.4	Resumen objetivo 4	138
10	Anexos	140
10.1	Artículos publicados a partir de esta tesis doctoral.....	137

Índice de tablas

Tabla 1: Prevalencia de síndrome metabólico y síndrome metabólico premórbido en la población española de 18 y más años en 2008-2010, según sexo, edad e índice de masa corporal.....	37
Tabla 2: Distribución de los componentes del síndrome metabólico y de síndrome metabólico premórbido en la población española de 18 y más años en 2008-2010, según sexo y edad	38
Tabla 3: Frecuencia del síndrome metabólico premórbido según estilos de vida, consecución de objetivos nutricionales y adherencia a la dieta mediterránea en la población española de 18 y más años en 2008-2010. N=11149.....	40
Tabla 4: Consejo sanitario sobre estilos de vida en pacientes con síndrome metabólico premórbido en España 2008-2010 (n=1887).	42
Tabla 5: Características basales de los participantes en la cohorte seniors-ENRICA según el estado del síndrome metabólico. (n = 1,499)	54
Tabla 6: Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) para el riesgo entre fragilidad y el síndrome metabólico y sus componentes (n = 1.499).	55
Tabla 7: Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) de cada criterio de fragilidad para el síndrome metabólico y cada uno de sus componentes (n = 1499).	59
Tabla 8: Características basales según el desarrollo de la fragilidad y las discapacidades durante el período de seguimiento 2001-2003 (todos los porcentajes están ajustados por edad).	74
Tabla 9: Características basales según el desarrollo de la fragilidad y las discapacidades durante el período de seguimiento 2001-2009 (todos los porcentajes están ajustados por edad).	75

Tabla 10: Incidencia de fragilidad y discapacidad durante los años 2001-2003 y 2001-2009.....	76
Tabla 11: Asociación entre los hábitos saludables tradicionales y no tradicionales en 2001 y la fragilidad y discapacidad incidente en 2003.....	79
Tabla 12: asociación entre los hábitos saludables tradicionales y no tradicionales en 2001 y la fragilidad y discapacidad incidente en 2009.....	80
Tabla 13: Impacto combinado de los hábitos saludables tradicionales y no tradicionales en 2001 y el riesgo de fragilidad y discapacidad en 2003 y 2009.....	81
Tabla 14: Características basales de los participantes en la cohorte UAM y en la cohorte seniors-ENRICA, según terciles de adherencia a la dieta mediterránea.	97
Tabla 15: Valores medios de los componentes sumarios y las subescalas del SF-36 en la cohorte-UAM y del SF12 en la cohorte seniors-ENRICA, según los terciles de adherencia a la dieta mediterránea ajustados por los valores basales.....	98
Tabla 16: Coeficientes beta (intervalo de confianza del 95%) para la asociación entre los terciles de adherencia a la dieta mediterránea y los componentes sumarios del SF-36 en la cohorte-UAM y el SF-12 en la cohorte seniors-ENRICA.....	99

Lista de figuras

Figura 1: Cambio demográfico en la Unión Europea 2001-2015 y 2015-2080 (proyección).

Figura 2: Evolución de la población española de 65 y más años, 1900-2066.

Figura 3: Vulnerabilidad de las personas frágiles a un cambio repentino en el estado de salud.

Figura 4: Ciclo de la fragilidad.

Figura 5: Odds ratio intervalo de confianza 95% (. IC95%) del síndrome metabólico (a) y síndrome metabólico premórbido (b), según nivel educativo y tipo de ocupación, por sexo. Los resultados están ajustados por edad.

Figura 6: Prevalencia de síndrome metabólico (a) y síndrome metabólico premórbido (b) en población española de 18 y más años en 2008-2010, por comunidades autónomas. Las comunidades autónomas aparecen clasificadas en cuartiles de prevalencia. Análisis estandarizados por sexo y edad.

Figura 7: Dosis-respuesta de la asociación de HOMA-IR con la fragilidad, y de HOMA-IR con componentes de la fragilidad, entre los adultos mayores ($n = 1.499$). Los análisis se ajustaron como en el modelo 3.

Figura 8: Coeficientes beta (intervalo de confianza del 95%) para las asociaciones entre el patrón dietético mediterráneo y las subescalas del SF-36 en la cohorte UAM (2000-2001-2003) y del SF-12 en la cohorte Seniors-ENRICA (2008/2010-13).

1 Introducción

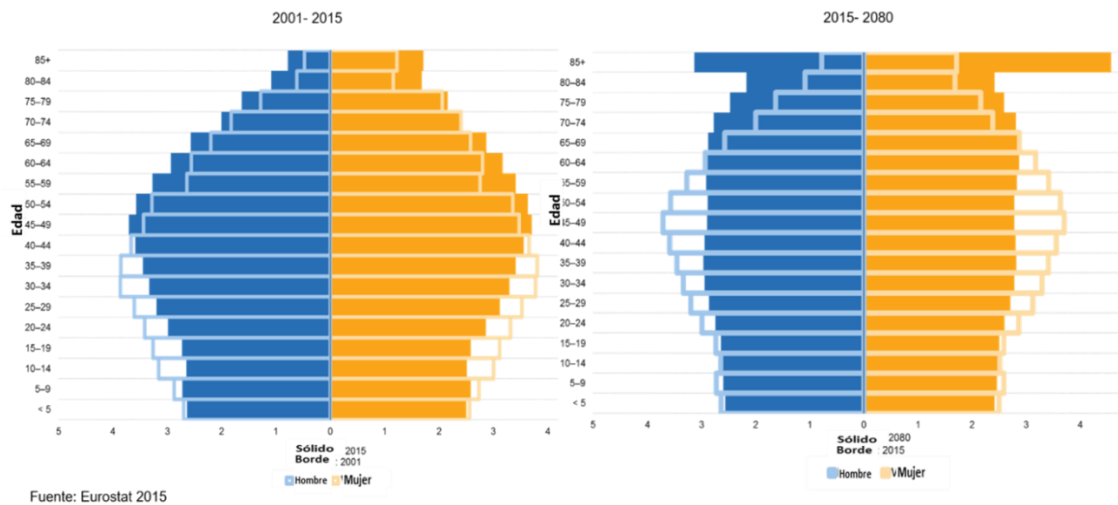
1.1 Envejecimiento poblacional

El envejecimiento es uno de los retos sociales más importantes sobre todo en los países desarrollados. En las últimas décadas hemos sido testigos de un cambio demográfico a nivel mundial con el aumento de las proporciones de sujetos mayores de 65 años. Se estima que en la próxima década, por primera vez en la historia, existirán en el mundo más personas de 65 años que niños menores de 5 años. Este cambio es evidente sobre todo en países de rentas altas.

El envejecimiento poblacional se debe principalmente al mejoramiento de los sistemas sanitarios (vacunación, reducción de las muertes por enfermedades infecciosas, y mejora en la atención de enfermedades crónicas), al aumento del bienestar socioeconómico (nutrición), y el control de la natalidad que ha provocado una disminución drástica en las tasas de nacimientos.(1, 2)

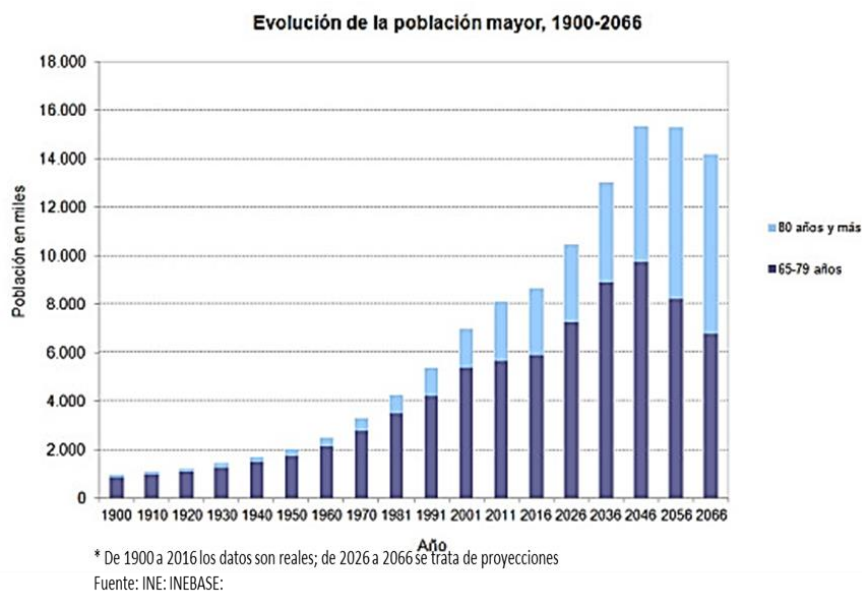
Entre 2001 y 2015 la edad media de los habitantes de la Unión Europea (UE) pasó de 38,3 a 42,4 años, y se acentuó la forma regresiva de nuestra pirámide poblacional. Se estima que para 2080 la pirámide poblacional de la UE sufrirá una “rectangularización”, con un estrechamiento en las franjas de edad productiva, y un marcado aumento de los sujetos mayores de 80 años (Figura 1). Así, cada vez habrá más ancianos que alcanzan edades que, hasta hace unas décadas, eran consideradas extremas. Los muy ancianos (“the oldest old”) están creciendo a un ritmo más rápido que cualquier otro segmento de edad de la población. La proporción de los mayores de 80 años o más en la población de la UE se estima que aumentará más del doble entre 2015 y 2080, pasando del 5,3% al 12,3%.(3)

Figura 1: Cambio demográfico en la Unión Europea 2001-2015 y 2015-2080 (proyección).



En España, según datos del INE 2016, el 18,4% de la población tiene más de 65 años, y un 6% del total de la población es octogenaria. Según las proyecciones realizadas por el INE, en el año 2066 habrán más de 14 millones de ancianos en España (Figura 2).(4)

Figura 2: Evolución de la población española de 65 y más años, 1900-2066.



También, entre los adultos mayores han aumentado las formas crónicas de algunas enfermedades (ej: enfermedad cardiovascular) y la multimorbilidad (presencia de 2 o

más patologías crónicas).(5) Se estima que cerca del 60% de personas entre 65-84 años tienen 2 ó más enfermedad, y ascienden hasta el 80% entre los octogenarios. Así, los adultos mayores soportan, una carga de enfermedad importante, que podría contribuir al desarrollo de algún tipo de limitación o discapacidad.(6-9) Junto a esto tenemos evidencias, del aumento de la esperanza de vida libre de discapacidad grave, lo que ha dado lugar el fenómeno de la compresión de la morbilidad y de la discapacidad grave. (10-12)

Por lo tanto, en gran reto de las sociedades modernas es la atención y la protección de las personas de edad avanzada, y el retraso en la aparición de la discapacidad o la muerte, al tiempo que mantienen la mejor calidad de vida posible.

En esta tesis doctoral se han valorado algunos determinantes y estilos de vida saludables que se asocian con la aparición del síndrome de fragilidad, de discapacidad, o con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRs) en personas adultas mayores de España.

1.2 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se considera un estado de alto riesgo y de progresión para las enfermedades cardiometabólicas. Se ha convertido en un reto clínico y de salud pública por su creciente presentación a nivel mundial. (13, 14) Sin embargo, tanto su existencia, como su utilidad, y los factores de riesgo que lo conforman han sido tema de discusión a lo largo de las últimas décadas.(15) En 2009, un grupo de trabajo integrado por varias sociedades científicas (International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity) consensuaron los criterios para el

diagnóstico del SM. Se consideró que este síndrome tenía 5 componentes: obesidad abdominal, elevación de la glucemia en ayunas, hipertensión arterial y dislipemia. Según esta definición armonizada se consideró que tener al menos tres de los cinco componentes sería suficiente para un diagnóstico de síndrome metabólico.(16) Aunque estos factores pueden los más importante en la mayoría de pacientes con SM, es posible que otros factores, tales como los factores genéticos, la disfunción endotelial, el estado de hipercoagulabilidad, y los estilos de vida influyan también en la presentación de este síndrome.(17)

El SM se ha asociado con un aumento de 5 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM), 2 veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV), un aumento de 1,5 veces para la mortalidad por cualquier causa, y es considerado un factor de riesgo importante para otras complicaciones aterotrombóticas. (13, 16, 18, 19)

El SM ha sido considerado como una condición premórbida, (15) y en epidemiología se le considera útil para la detección de sujetos con alto riesgo de enfermar, que a su vez podrían beneficiarse de un cambio en sus estilos de vida.

El conocimiento de la fisiopatología del SM ha ido evolucionando con el descubrimiento de nuevos factores bioquímicos, genéticos y moleculares. De forma general, el SM se asocia con alteraciones del metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos, que derivan en un estado de inflamación crónica de bajo grado, donde la obesidad puede considerarse el eje central patogénico. (20) Sin embargo, cada uno de los componentes del SM pueden operar favoreciendo la aterosclerosis.

El sobrepeso y la obesidad que cursa con una hiperplasia (aumento en el número de células) e hipertrofia (aumento del tamaño celular) del adipocito, es un estímulo mantenido que disminuye el aporte de oxígeno al tejido adiposo y que se deriva en la

sobreproducción de adipocitoquinas (entre ellas los ácidos grasos libres), mediadores proinflamatorios, (como factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6, factor inhibidor del activador del plasminógeno-1, la proteína C-reactiva y la leptina). Estas sustancias tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, trombóticas y vasoactivas que favorecen la aterosclerosis.

Las alteraciones lipídicas más importantes en el SM son la elevación de los triglicéridos (hipertrigliceridemia) y la disminución del HDL. Sin embargo, las personas con SM sufren también otras alteraciones como el aumento de la de apolipoproteína B y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La resistencia a la insulina que acompaña a este síndrome también disminuye la actividad de la lipoproteínlipasa, e impide el aclaramiento de las VLDL. Por su parte, el aumento de los triglicéridos y la disminución de HDL también aumentan el estrés oxidativo, el estado proinflamatorio y la disfunción endotelial. (21, 22)

La hipertensión se ha relacionado con diferentes mecanismos patológicos, entre otros, alteraciones en la vía de la insulina, y en la regulación del sistema nervioso vegetativo. La obesidad y la resistencia insulínica también contribuyen al desarrollo de la hipertensión, tanto de forma independiente como sinérgica. (23)

La hiperglicemia e hiperinsulinemia pueden actuar activando el sistema renina angiotensina, aumentando la tensión arterial, y favoreciendo nuevamente la disfunción endotelial y la aparición de dicho estado proinflamatorio. (24, 25)

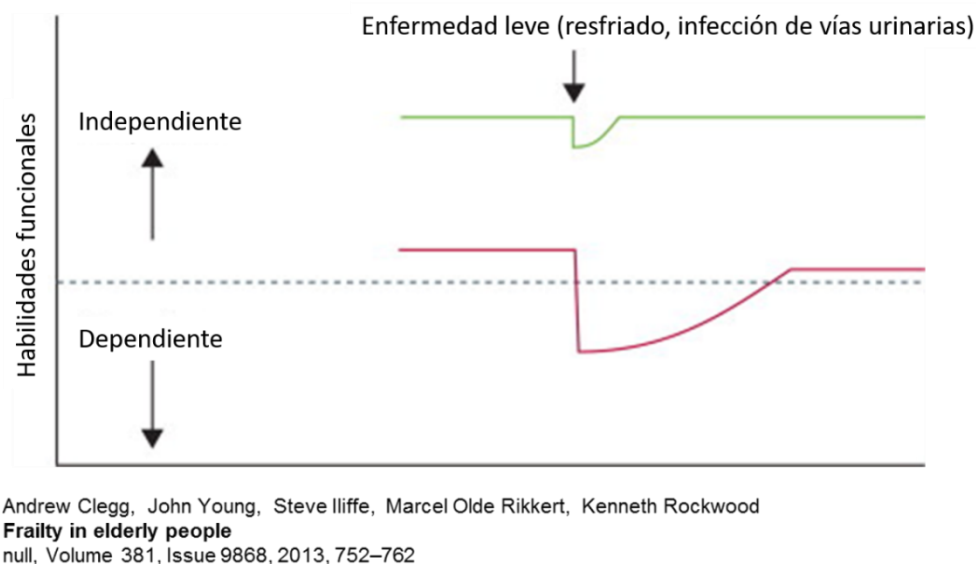
1.3 Fragilidad

La fragilidad se describe como el estado de deterioro y pérdida de la reserva funcional, producto del envejecimiento. El fenómeno fisiopatológico que subyace habitualmente es

la sarcopenia (pérdida de músculo esquelético) a la que se suman manifestaciones funcionales como debilidad, pérdida de peso, lentitud al caminar, baja actividad física y disminución de la energía vital. (26, 27) Varios investigadores creen que las definiciones de fragilidad incluyen también otras dimensiones como: el estado cognitivo, el emocional, nutricional, incluso también la propia percepción del estado de salud. (27-29)

La fragilidad genera un estado de vulnerabilidad incluso a pequeños estresores (caída, un nuevo fármaco, infección menor, cirugía menor o problema social) con una pérdida desproporcionada del estado de salud y con posterior pérdida de autonomía (Figura 3).(30)

Figura 3: Vulnerabilidad de las personas frágiles a un cambio repentino en el estado de salud.



Las personas frágiles son especialmente vulnerables a los factores estresantes externos y menos capaces de resistir a los desafíos físicos y mentales después de un evento de desestabilización. Así, la fragilidad se considera un precursor del deterioro funcional, que conduce a hospitalizaciones recurrentes, institucionalización, y muerte.(31) El

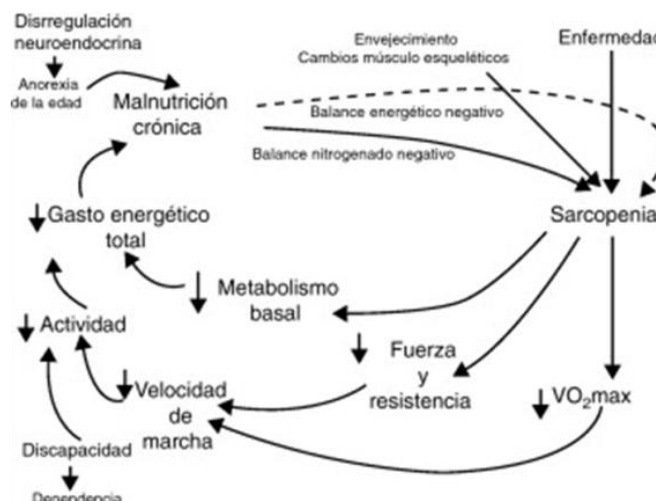
desarrollo de la fragilidad al igual que otras patologías crónicas es dinámico y potencialmente reversible, sin embargo esa reversión no suele producirse sin una intervención externa. Por eso, cada vez es más interesante considerar un estado previo, que se reconoce un estado pre-frágil, en el que los individuos tienen gran riesgo de desarrollar fragilidad, pero también tienen más probabilidad de recuperar el estado robusto por el cambio en los estilos de vida (en especial la actividad física), el aumento en el consumo de proteínas,(32, 33) y la reducción de la polifarmacia,(34) entre otros.

La fragilidad ha sido descrita bajo dos enfoques. Un modelo de caracterizado por la acumulación de déficit, que consiste en sumar el número de enfermedades y situaciones que condicionan su relación con el entorno y su respuesta a estresores internos y externos, para finalmente crear un índice de fragilidad. La caracterización de estos déficit es muy amplia y abarca desde esferas psicosociales, cognitivas, clínicas y percepción del estado de salud entre otras. A medida que estos déficits (síntomas, signos, enfermedades, discapacidades) se acumulan, las personas se vuelven más susceptibles a resultados adversos de salud. (35, 36) Un ejemplo de este enfoque es la Frail-scale propuesta por Morley en 2012.(37) Está compuesta por 5 ítems (fatiga, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso) en la que cada respuesta afirmativa es valorada con 1 punto, se considera fragilidad puntuaciones \geq a 3 y prefragilidad 1 o 2 puntos. Los sujetos son robustos si no cumple ningún criterio. Esta escala ha mostrado buena sensibilidad para reconocer ancianos frágiles.(38)

El segundo modelo y posiblemente el más extendido, es el definido por Linda Fried, que consiste en un fenotipo donde concurren 5 posibles componentes clínicos o características como la pérdida involuntaria de peso, agotamiento, debilidad muscular, lentitud de la marcha y bajo nivel de actividad física. Este modelo se fundamenta en la

sarcopenia y el disbalance energético, formando el conocido como “ciclo de la fragilidad”. (27, 36, 39) (Figura 4)

Figura 4: Ciclo de la fragilidad.



Francisco José García-García, José Luis Larrón Zugasti, Leocadio Rodríguez Mañas
Fragilidad: un fenotipo en revisión
Gaceta Sanitaria, Volume 25, Supplement 2, 2011, 51–58

Bajo este modelo se encuentra la definición más utilizada, desarrollada y validada en el Cardiovascular Health Study por Fried et al. Está determinada por la presencia de debilidad muscular, lentitud en la marcha, pérdida involuntaria de peso, agotamiento o cansancio, y poca actividad física. Se clasifica a los sujetos en frágiles: 3-5 criterios; pre-frágiles: 1-2 criterios; y robustos: 0 criterios.(27)

Una revisión sistemática estimó que la prevalencia de la fragilidad en personas de 65 años era en torno al 11%. Sin embargo, los datos presentan gran variabilidad. Mientras en España, el estudio Toledo reportó en 2012 que el 8,4% de los sujetos de esa edad eran frágiles (prevalencia similar a la reportada en poblaciones del Mediterráneo) (40) la prevalencia entre población hispana oscila entre el 20 y 40%.(41) Estas diferencias refuerzan la importancia de estudiar el síndrome de fragilidad y sus determinantes en nuestros medio.

1.4 Discapacidad

La discapacidad es la dificultad para realizar actividades esenciales para la vida de forma independiente.⁽⁴²⁾ Se refiere a tareas como el autocuidado y vida independiente en el hogar.⁽³⁹⁾ Uno de los objetivos del envejecimiento saludable es prevenir la aparición de la discapacidad severa, que a su vez produce un grave deterioro de la calidad de vida del adulto mayor.

La aparición de discapacidad, aunque por su frecuencia podríamos decir que forma parte del proceso natural del envejecimiento,⁽⁴³⁾ puede verse modificado por factores sociales, económicos y de comportamiento, así como por las diferencias en el acceso a la atención médica,⁽¹²⁾ la multimorbilidad, la obesidad, y otros factores.⁽⁴⁴⁾

En España, con una de las tasas más altas de envejecimiento en 2015 y de esperanza de vida a nivel mundial con 85,4 años para las mujeres, y 79,9 años hombres,⁽⁴⁾ se encontró una prevalencia de limitaciones para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) del 40,1% y del 19,1% para las actividades básicas de la vida (ABV). La discapacidad presenta claras diferencias por sexo, edad, y condición socioeconómica.⁽⁴³⁾

El estudio de la discapacidad, es una prioridad en Salud Pública debido al enorme impacto personal, económico y social que supone la dependencia, especialmente la dependencia más grave que afecta a las actividades básicas de la vida diaria. La dependencia en las actividades instrumentales de vida diaria (llamar por teléfono, tomar la medicación, coger un medio de transporte, etc), que podría suponer un estadio previo, se considera también una situación muy avanzada de deterioro e irreversible. Por lo tanto, resulta de enorme relevancia el estudio de sus determinantes.

1.5 Hábitos saludables

Las enfermedades no transmisibles son responsables del mayor número de muertes en el mundo, son al menos en gran parte, el resultado de varios comportamientos poco saludables que son modificables. Clásicamente, se han considerado cuatro los principales comportamientos no saludables (consumo de tabaco, la inactividad física, dieta poco saludable, y el consumo excesivo de alcohol). Estos comportamientos están involucrados en cerca de la mitad de la carga de enfermedad en los países desarrollados, (45) y se han asociado con un mayor número de problemas metabólicos, como la hiperglucemia, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la obesidad,(46) que derivan posteriormente en el aumento de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.(47)

El informe Lalonde atribuía a los estilos de vida poco saludables el 43% de la carga de enfermedad.(48) Aunque el porcentaje relativo de esta carga de enfermedad podría variar, sobre todo con el desarrollo socioeconómico, sin embargo, pone de manifiesto el papel crucial de los hábitos saludables en la prevención de la enfermedad crónica.

Además, la influencia en la salud de los hábitos de vida poco saludables se puede ir acumulando con el paso del tiempo hasta ser responsable de la aparición de las enfermedades crónicas más prevalentes. Las diferencias en la exposición a estos hábitos a lo largo de la vida, sumado a entornos perjudiciales o beneficiosos para la salud, parece ser la principal explicación de las variaciones observadas en la salud y la esperanza de vida en los distintos grupos socioeconómicos.(49)

Muchos estudios han evaluado el papel de las conductas saludables como no fumar o dejar el tabaco, realizar actividad física y mantener una dieta sana. Recientemente, también se ha estudiado la influencia en la salud de hábitos considerados no

tradicionales, como la duración del sueño adecuado, utilizar poco tiempo en actividades sedentarias, y ser socialmente activo, frecuentando amigos o familiares (red social) Se han obteniendo resultados alentadores de la influencia de estos factores tanto en la mortalidad, como en la prevención de enfermedades. Además, se ha postulado que la combinación o acumulación de varios hábitos saludables tiene mejores resultados en la prevención de enfermedades, mejor calidad de vida y menor mortalidad.(50-52)

Según la OMS, las metas mundiales para la prevención de enfermedades no transmisibles están enfocadas en reducir el consumo nocivo del alcohol, la actividad física insuficiente, la ingesta de sal o sodio, el consumo de tabaco y la hipertensión, así como detener el aumento de la obesidad y la diabetes. Junto a esto, también es una meta mundial mejorar el acceso a la tecnología básica, y a los medicamentos, sobre todo para prevenir las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y el cáncer. (53) Por otro lado, también está bien documentado, que los hábitos saludables contribuyen a la prevención de la discapacidad y la fragilidad. (54-56)

Por último, lo que entendemos como envejecimiento exitoso no puede darse a nivel poblacional, sin la adopción de varios comportamientos saludables, y al menos, algunos de ellos mantenidos durante largo tiempo (ej: evitar el consumo de tabaco). Sin adoptar estas medidas parece difícil de conseguir la prevención o el retraso de la discapacidad, del deterioro cognitivo, de la fragilidad primaria, y de las enfermedades crónicas no transmisibles. (57)

1.6 Calidad de vida relacionada con la salud

Indicadores demográficos como la mortalidad o la esperanza de vida podrían contribuir con una visión parcial del concepto de salud, y plantean serias limitaciones para medir el desempeño de los sistemas sanitarios. Aunque retrasar la mortalidad, se considera un

claro éxito de la Salud Pública, los servicios sanitarios y de los niveles de desarrollo socioeconómico de los países, según va aumentando la esperanza de vida, empieza a tener más importancia la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La CVRS es un constructo que mide varios aspectos de la salud y cómo éstos pueden influir en el desarrollo personal, según la edad de cada persona. También es un instrumento útil para medir la percepción del estado de salud. (58) La OMS (1994) define la “calidad de vida” como la percepción que tiene un individuo sobre su papel en la vida dentro del contexto cultural en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones. Y supone una construcción subjetiva, multidimensional, cambiante con el tiempo que incluye los aspectos físicos, mentales y sociales.(59, 60)

Así, la CVRS representa el impacto de una enfermedad en la percepción del paciente sobre su bienestar, influenciado por el estado de salud actual, así como la capacidad para realizar aquellas actividades importantes para el individuo, relativas a las esferas funcionales, afectivas y sociales. Estos componentes están influenciados por la percepción subjetiva. Puntuaciones bajas de CVRS indica mayor gravedad de las enfermedades crónicas, está asociado con la discapacidad, y con la mortalidad. A su vez, un mayor descenso, también se asocia con un peor pronóstico de los enfermos crónicos, así como con mayor mortalidad. (61-63) Por otro lado, la CVRS en los adultos mayores, puede ser especialmente relevante también para la evaluación clínica de los sujetos, y puede ayudar a dilucidar qué intervenciones están siendo beneficiosas. (64)

Finalmente, aunque la CVRS puede ser medida a través de muchos instrumentos, el SF-36 (y su versión reducida el SF-12), son una de las utilizadas en España, tanto por sus características métricas, como por la existencia de valores de referencia específicas de sexo, tanto para la población adulta, como para la población adulta mayor.(65)

2 Planteamiento y Objetivos

2.1 Planteamiento

El planteamiento de la tesis doctoral se centra en una serie de hechos:

1. Con el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de la obesidad, se incrementa la prevalencia del síndrome metabólico (SM). Sin embargo, en España no se conoce la prevalencia del SM en población que vive en la comunidad. El SM es una herramienta para la detección de sujetos con alto riesgo cardiovascular. Además, la detección precoz del SM premórbido, en sujetos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular establecida, puede ser también útil en la prevención y retraso de ambas enfermedades. Por todo ello es relevante conocer la prevalencia y el manejo del SM en una muestra representativa de la población española.
2. El estudio de la fragilidad en ancianos ha tomado importancia porque predice la discapacidad y es potencialmente reversible. El SM aumenta el riesgo cardiovascular y de diabetes; además, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son importantes factores de riesgo del síndrome de fragilidad. Sin embargo, la relación entre el SM y la fragilidad no está bien establecida.
3. Hay evidencia de que la acumulación de estilos de vida saludables disminuye la mortalidad en la población adulta mayor. Tradicionalmente la dieta, la actividad física y el tabaquismo han sido los principales estilos de vida relacionados con la salud. Sin embargo, en los últimos años, estilos de vida como el sedentarismo, las horas de sueño adecuadas y la interacción social, han tomado también importancia. Aunque estos estilos de vida tradicionales y no tradicionales se han asociado de forma conjunta con mortalidad, hasta ahora no se ha estudiado su impacto

simultáneo sobre la discapacidad o la fragilidad. Conocer este impacto es importante porque los estilos de vida pueden actuar de forma sinérgica, y la intervención sobre uno de ellos puede resultar en mayores beneficios que los derivados de su efecto independiente sobre la salud.

4. La dieta mediterránea se ha relacionado con menor riesgo de muchas enfermedades crónica. Sin embargo, no hay evidencia clara de si este patrón de dieta influye sobre la sensación de bienestar, aproximada por la calidad de vida. relacionada con la salud (CVRS).. El estudio de los determinantes de la CVRS es importante, pues muestra la percepción de la salud de las personas no sólo desde el ámbito físico o de ausencia de enfermedad, sino también desde el ámbito psicosocial.

2.2 Objetivos

Teniendo en cuenta lo anterior este trabajo de tesis doctoral ha tenido los siguientes objetivos:

1. Describir la frecuencia y manejo del síndrome metabólico y el síndrome metabólico premórbido, en la población española durante 2008-2010.
2. Examinar la asociación entre el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con la fragilidad incidente en adultos mayores de España.
3. Evaluar el impacto combinado de hábitos saludables tradicionales y no tradicionales sobre el riesgo de desarrollar fragilidad o discapacidad en adultos mayores.
4. Evaluar la asociación entre el patrón dietético mediterráneo y la calidad de vida relacionada con la salud en dos estudios prospectivos de individuos mayores de 60 años en España.

Estos objetivos se abordarán del siguiente modo:

- a. Objetivo número 1 se desarrollará en el apartado 3 titulado: Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España.
- b. Objetivo número 2 se desarrollará en el apartado 4 titulado: Asociación del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con la fragilidad en los adultos mayores: un estudio prospectivo.
- c. Objetivo número 3 se desarrollará en el apartado 5 titulado: Impacto combinado de hábitos tradicionales y no tradicionales sobre la fragilidad y discapacidad: un estudio prospectivo en adultos mayores.

- d. Objetivo número 4 se desarrollará en el apartado 5 titulado: Dieta mediterránea y calidad de vida relacionada con la salud en dos cohortes de adultos mayores no institucionalizados.

3 Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España

3.1 Introducción

El síndrome metabólico (SM) consiste en la agregación de varios factores de riesgo (FR) cardiometabólico, entre los que habitualmente se considera la obesidad abdominal, la dislipemia aterógena, la elevación de la presión arterial y de la glucemia.(66) Los individuos con SM presentan un mayor riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (ECV). (19, 66) Aunque la propia existencia del SM y su utilidad clínica es controvertida, (15) la relevancia de este síndrome es doble. Por un lado, sirve para alertar al profesional clínico de que en pacientes con un FR cardiometabólico elevado se debe investigar la presencia de otros FR. Por otro lado, permite identificar un gran número de sujetos de alto riesgo sobre los que se debe intervenir, tanto con estrategias clínicas como de salud pública. A efectos de esta intervención, se pueden distinguir dos grandes tipos de pacientes; los que ya han desarrollado diabetes o ECV, en los que la elevación de los FR cardiometabólico condiciona negativamente su pronóstico y deben ser tratados de forma muy intensa; y los que están libres de diabetes y ECV, llamados pacientes con síndrome metabólico premórbido (SMP). Estos pacientes son el foco de la prevención primaria cardiometabólica, principalmente mediante la modificación de estilos de vida y, si procede, con tratamiento farmacológico.(15)

El conocimiento de la epidemiología del SM se ha ralentizado por la existencia de varias definiciones operativas. Afortunadamente un comité internacional propuso en 2009 una definición armonizada de SM, que facilita las comparaciones entre estudios.(16) Hasta ahora sólo dos estudios nacionales en España han proporcionado estimaciones de la prevalencia de SM con esta nueva definición. El estudio DARIOS reportó la frecuencia de SM y SMP en personas de 35 a 74 años a partir de investigaciones independientes realizadas en 10 comunidades autónomas en la primera década del siglo XXI;(67) y el estudio di@bet.es caracterizó la frecuencia de SM en

personas de 18 a 90 años en 2009-2010.(68) Sin embargo, estos estudios no reportaron la frecuencia de SM por comunidades autónomas ni examinaron el manejo clínico de estos pacientes.

Por todo ello, este trabajo describe la frecuencia y distribución geográfica detallada del SM y del SMP, así como su manejo clínico en la población española de 18 y más años en 2008-2010.

3.2 Materiales y métodos

3.2.1 Diseño y participantes del estudio

Los datos proceden del estudio ENRICA, cuyos métodos se han reportado previamente.(69) Se trata de un estudio transversal realizado con 12.948 personas representativas de la población española no institucionalizada de 18 y más años. Los datos se recogieron de junio de 2008 a octubre de 2010 en tres etapas secuenciales: a) entrevista telefónica sobre estilos de vida y morbilidad; b) primera visita al domicilio, para obtener muestras de sangre y orina; y c) segunda visita al domicilio, para realizar un examen físico y obtener una historia dietética. Los participantes en el ENRICA dieron su consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital La Paz en Madrid y del Hospital *Clínic* en Barcelona.

3.2.2 Variables de estudio

3.2.2.1 Síndrome metabólico

La circunferencia de la cintura se midió con una cinta flexible y no extensible a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, al final de una espiración normal.(70) La glucemia se midió tras doce horas de ayuno con la técnica de glucosa oxidasa.(71) La presión arterial se determinó en condiciones estandarizadas con

tensiómetros automáticos validados.(72) El colesterol-HDL sérico se midió por el método directo mediante eliminación/catalasa, y la trigliceridemia con el método del glicerol fosfato oxidasa.(73) De acuerdo a la nueva definición armonizada,(16) el diagnóstico de SM requirió cumplir al menos tres de los cinco criterios siguientes: circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres; glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o recibir fármacos antidiabéticos; presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg o recibir fármacos antihipertensivos; trigliceridemia ≥ 150 mg/dl; y colesterol-HDL en suero < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres. Para identificar a las personas con SMP se excluyó a las que tenían glucemia ≥ 126 mg/dL, tratamiento con fármacos antidiabéticos, y un diagnóstico previo de diabetes o de ECV (infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardiaca).

3.2.2.2 Otras variables

Además de la edad y sexo, se preguntó por la educación, la ocupación, y el consumo de tabaco y alcohol. El peso y la talla se midieron en condiciones estandarizadas con balanzas electrónicas y tallímetros de pared.(70) El índice de masa corporal se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la talla (m), y se clasificó a los sujetos en tres grupos: normo peso (< 25 kg/m²); sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²).

La actividad física se evaluó con un índice validado que combina la actividad en el trabajo y el tiempo libre.(74) Los sujetos se clasificaron en cuatro categorías: inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo, y activo. La dieta se evaluó con una historia dietética computarizada desarrollada a partir de la utilizada en la cohorte EPIC de España.(75, 76) Se valoró el grado en que la dieta de los sujetos era acorde con los

principales objetivos nutricionales(77, 78) y con el patrón de dieta mediterránea valorado con una puntuación de ≥ 9 en el índice MEDAS(79).

Para valorar el manejo clínico del SMP mediante el consejo sanitario sobre estilos de vida se utilizaron las siguientes preguntas(73): “¿Le ha indicado alguna vez su médico o enfermera que debe a) hacer actividad física, en concreto que debe de "andar al menos 30 minutos varios días a la semana; b) perder peso; c) comer sano, a base de pescado, frutas, verduras, legumbres, lácteos bajos en grasa y reduciendo el consumo de carnes rojas y embutidos; d) disminuir el consumo de sal?” Las posibles respuestas eran: “sí, y actualmente así lo hago”; “sí, pero actualmente no lo hago”; y “no”. En relación al abandono del consumo de tabaco se preguntó: “¿Le ha indicado su médico que debe dejar de fumar?”, y si además se le prescribió un programa específico para conseguirlo.

3.2.3 Análisis estadístico

Los análisis se llevaron a cabo con los 11.149 sujetos con información completa para las variables de interés. Se estimó la prevalencia de SM y SMP, y su correspondiente intervalo de confianza (IC) 95%, en el total de la población y en subgrupos de variables sociodemográficas y estilos de vida. Las asociaciones del nivel educativo y la ocupación con el SM y el SMP se resumieron mediante odds ratios (OR) y sus IC 95% obtenidos mediante regresión logística, con ajuste por edad. Para comparar la prevalencia de SM y SMP entre comunidades autónomas, las estimaciones se estandarizaron por edad y sexo, usando el método directo. La significación se estableció en un valor p bilateral $<0,05$. Los principales análisis se realizaron con el procedimiento survey de Stata v.11(80)

3.3 Resultados

La prevalencia de SM fue 22,7% (26,0% en varones y 19,4% en mujeres). La frecuencia de SM aumentó con la edad, y fue mayor en los hombres que en las mujeres hasta los 65

años; a partir de esa edad fue mayor en las mujeres. El SM también fue más frecuente en los sujetos con mayor IMC en cada sexo (tabla 1). La frecuencia de SMP fue 16,9% (19,6% en hombres y 14,2% en mujeres). La distribución del SMP por sexo, edad e índice de masa corporal fue similar a la del SM (tabla 1).

Tabla 1: Prevalencia de síndrome metabólico y síndrome metabólico premórbido en la población española de 18 y más años en 2008-2010, según sexo, edad e índice de masa corporal

	Síndrome metabólico		Síndrome metabólico premórbido
	N	% (intervalo de confianza 95%)	% (intervalo de confianza 95%)
Total	11149	22,7 (21,7-23,7)	16,9 (16,0-17,8)
Edad, años			
18-44	5757	11,2 (10,2-12,3)	10,4 (9,4-11,4)
45-64	3342	30,5 (28,6-32,5)	23,3 (21,6-25,1)
≥ 65	2050	42,3 (39,7-44,9)	24,9 (22,6-27,2)
IMC, kg/m ²			
<25	4211	3,7 (3,0-4,4)	2,8 (2,2-3,4)
25-30	4385	21,9 (20,4-23,3)	16,6 (15,2-17,9)
≥30	2457	56,9 (54,5-59,3)	41,8 (39,3-44,2)
Hombres	5571	26,0 (24,6-27,5)	19,6 (18,4-20,9)
Edad, años			
18-44	2996	16,2 (14,5-17,9)	15,1 (13,5-16,8)
45-64	1680	36,2 (33,5-38,9)	26,0 (23,6-28,5)
≥ 65	895	39,5 (35,8-43,2)	22,7 (19,6-25,9)
IMC, kg/m ²			
<25	1601	4,8 (3,6-6,0)	3,6 (2,6-4,6)
25-30	2585	21,4 (19,5-23,3)	16,2 (14,5-17,9)
≥30	1334	60,4 (57,1-63,8)	45,4 (42,1-48,7)
Mujeres	5578	19,4 (18,1-20,8)	14,2 (13,0-15,4)
Edad, años			
18-44	2762	5,8 (4,8-6,8)	5,2 (4,2-6,2)
45-64	1662	24,8 (22,1-27,4)	20,5 (18,1-23,0)
≥ 65	1154	44,5 (40,9-48,1)	26,7 (23,4-29,9)
IMC, kg/m ²			
<25	2609	3,0 (2,2-3,7)	2,3 (1,6-2,9)
25-30	1799	22,5 (20,2-24,8)	17,0 (15,0-19,1)
≥30	1123	52,7 (49,2-56,2)	37,5 (33,9-41,1)

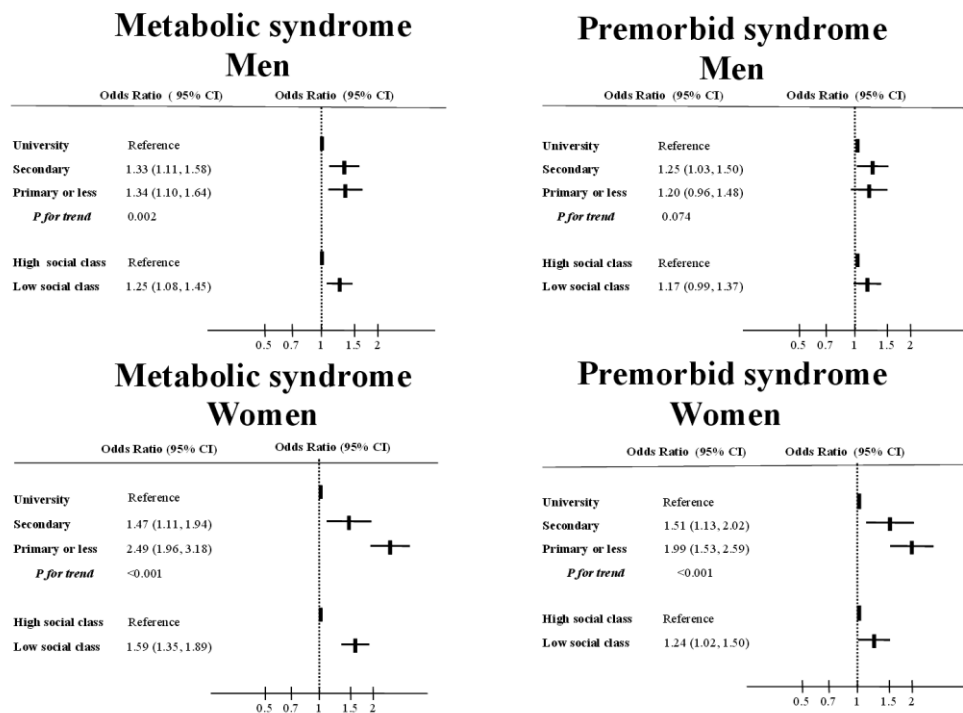
IMC: Índice de masa corporal

Tabla 2: Distribución de los componentes del síndrome metabólico y de síndrome metabólico premórbido en la población española de 18 y más años en 2008-2010, según sexo y edad

	Síndrome metabólico (N=2531)				Síndrome metabólico premórbido (N=1187)			
	Total %	18-44 años %	45-64 años %	≥ 65 años %	Total %	18-44 años %	45-64 años %	≥ 65 años %
Hombres								
Circunferencia de cintura ≥ 102 cm	76,7	72,8	76,4	82,4	75,2	72,6	74,8	82,1
Glucemia ≥ 100 mg/dl o fármacos antidiabéticos	65,7	39,8	73,9	87,2	55,2	35,9	64,2	79,3
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	61,5	74,9	63,4	39,8	66,7	75,0	67,8	45,7
Colesterol-HDL < 40 mg/dl	55,3	70,3	50,5	43,1	56,5	70,4	49,2	41,0
Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o fármacos antihipertensivos	90,3	82,6	92,9	96,5	89,3	83,4	92,6	95,3
Mujeres								
Circunferencia de cintura ≥ 88 cm	92,9	89,2	92,8	94,2	93,4	89,2	93,1	95,8
Glucemia ≥ 100 mg/dl o fármacos antidiabéticos	66,5	42,3	63,8	76,1	55,8	36,3	57,6	63,0
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	43,5	51,6	43,5	41,1	45,5	50,0	45,3	43,7
Colesterol-HDL < 50 mg/dl	63,1	85,6	63,2	55,9	64,7	87,9	63,9	54,2
Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o fármacos antihipertensivos	86,9	69,3	83,5	95,1	84,5	70,7	82,2	93,4

En análisis ajustados por sexo y edad, la frecuencia de SMP fue mayor en los fumadores, y se redujo al aumentar la actividad física (tabla 2). En cambio, la frecuencia de SMP fue mayor en los sujetos cuya dieta no alcanzó la mayoría de los principales objetivos nutricionales y no resultó acorde con el patrón de dieta mediterránea (MEDAS < 9 puntos) (tabla 2). La prevalencia de SM y SMP mostró una asociación inversa con el nivel de estudios y fue mayor en las personas con ocupación manual que no manual; estas asociaciones fueron algo más fuertes en mujeres que en hombres (figura 5).

Figura 5: Odds ratio intervalo de confianza 95% (. IC95%) del síndrome metabólico (a) y síndrome metabólico premórbido (b), según nivel educativo y tipo de ocupación, por sexo. Los resultados están ajustados por edad.



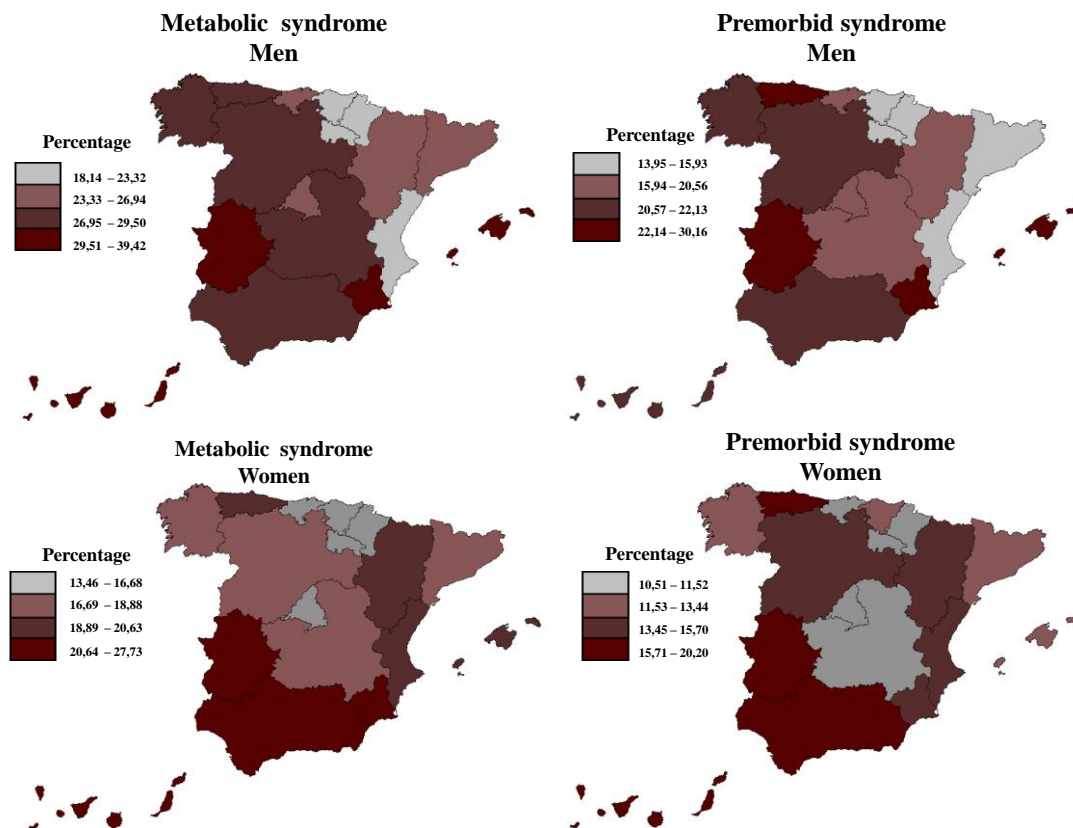
La obesidad abdominal y la presión arterial elevada fueron los dos componentes más frecuentes del SM y del SMP, aunque en hombres predominó la presión elevada y en las mujeres la obesidad. La frecuencia con que la presión arterial y la glucemia elevadas eran componentes del SM y el SMP aumentó con la edad, mientras ocurrió lo contrario con la dislipemia (tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia del síndrome metabólico premórbido según estilos de vida, consecución de objetivos nutricionales y adherencia a la dieta mediterránea en la población española de 18 y más años en 2008-2010. N=11149.

	% (intervalo de confianza 95%)
Consumo de tabaco	
Fumador	20,4 (18,6-22,2)
Ex-fumador	16,1 (14,6-17,7)
Nunca fumador	16,2 (15,0-17,4)
Actividad física	
Inactivo	19,5 (17,8-21,1)
Moderadamente inactivo	17,7 (16,3-19,2)
Moderadamente activo	16,1 (14,4-17,8)
Activo	12,7 (10,7-14,7)
Consumo de alcohol,	
Ex-bebedor	15,3 (12,1-18,6)
Abstemio	18,5 (17,2-19,8)
Bebedor moderado	15,9 (14,4-17,3)
Bebedor excesivo	17,1 (15,2-18,8)
Carbohidratos totales $\geq 50\%$ energía	
Sí	15,9 (13,8-18,0)
No	17,4 (16,5-18,4)
Grasas totales $\leq 35\%$ energía	
Sí	16,0 (14,7-17,3)
No	17,9 (16,9-19,1)
Grasas saturadas $\leq 7\%$ energía	
Sí	14,7 (11,6-17,9)
No	17,5 (16,4-18,3)
Grasas mono insaturadas $\leq 20\%$ energía	
Sí	17,0 (16,1-17,9)
No	19,0 (16,6-21,5)
Grasas poliinsaturadas $\leq 5\%$ energía	
Sí	17,0 (15,5-18,5)
No	17,3 (16,3-18,3)
Proteínas $\leq 15\%$ energía	
Sí	16,7 (14,7-18,7)
No	17,3 (16,4-18,3)
Fibra ≥ 25 g/día	
Sí	16,7 (15,5-18,0)
No	17,5 (16,4-18,6)
Sodio < 2300 mg/día	
Sí	15,7 (14,3-17,1)
No	17,9 (16,9-19,0)
Colesterol ≤ 300 mg/día	
Sí	15,3 (13,9-16,4)
No	18,9 (17,7-20,0)
MEDAS ≥ 9	
Sí	15,1 (13,0-17,1)
No	17,5 (16,6-18,6)

La prevalencia de SM y SMP en la comunidad autónoma donde fue más alta resultó aproximadamente el doble que en la de menor prevalencia (figura 2). Las comunidades autónomas de Murcia, Islas Baleares, Extremadura y Canarias son las de mayor prevalencia de SM en hombres, mientras que en mujeres fueron Extremadura, Murcia, Canarias y Andalucía (figura 2). Para el SMP, Asturias y Extremadura mostraron la mayor prevalencia en ambos sexos, junto a Murcia e Islas Baleares en hombres, y Andalucía y Canarias en mujeres (figura 6).

Figura 6: Prevalencia de síndrome metabólico (a) y síndrome metabólico premórbido (b) en población española de 18 y más años en 2008-2010, por comunidades autónomas. Las comunidades autónomas aparecen clasificadas en cuartiles de prevalencia. Análisis estandarizados por sexo y edad.



Aproximadamente un tercio de los pacientes con SMP reportaron no recibir consejo sanitario para mejorar sus estilos de vida, ya sea realizar actividad física, reducir la ingesta de grasa y colesterol, perder peso, reducir la sal de la dieta o dejar el tabaco (en

fumadores). Además, sólo un 18,7% de los fumadores con SMP recibieron consejo de cesación tabáquico acompañado de un programa específico para dejar de fumar. Entre los que recibieron el consejo, el seguimiento fue bajo, especialmente para perder peso (31,9%), y reducir la sal (38,3%) (tabla 4).

Tabla 4: Consejo sanitario sobre estilos de vida en pacientes con síndrome metabólico premórbido en España 2008-2010 (n=1887).

	% (intervalo de confianza 95%)
Consejo sobre actividad física	
Recibieron consejo y lo siguen	42,7 (39,9-45,3)
Recibieron consejo y no lo siguen	22,6 (20,3-24,8)
No recibieron consejo	34,8 (32,3-37,3)
Consejo de dieta baja en grasa y colesterol	
Recibieron consejo y lo siguen	62,5 (59,9-65,0)
Recibieron consejo y no lo siguen	8,2 (6,8-9,6)
No recibieron consejo	29,3 (26,9-31,7)
Consejo en pérdida de peso	
Recibieron consejo y lo siguen	31,9 (29,4-34,3)
Recibieron consejo y no lo siguen	29,3 (26,9-31,7)
No recibieron consejo	38,8 (36,1-41,5)
Consejo disminución del consumo de sal	
Recibieron consejo y lo siguen	38,3 (35,8-40,9)
Recibieron consejo y no lo siguen	6,7 (5,5-7,9)
No recibieron consejo	54,9 (52,4-57,5)
Consejo dejar de fumar	
Recibieron consejo*	74,5 (69,9-79,0)
Recibieron consejo y programa específico†	18,7 (13,9-23,5)
No recibieron consejo	25,5 (21,0-30,0)

* Calculado sobre 499 individuos con síndrome metabólico premórbido y fumadores.

† Calculado sobre 372 individuos con síndrome metabólico premórbido y fumadores que recibieron consejo.

3.4 Discusión

Este estudio muestra que casi la cuarta parte de los adultos españoles tiene SM y cerca de la quinta parte presenta SMP. Nuestros resultados también ilustran importantes diferencias geográficas en la distribución de estos síndromes y sustanciales oportunidades de mejora en el manejo clínico del SMP.

La frecuencia de SM y SMP en el estudio ENRICA fue inferior a la reportada en el DARIOS, donde alcanzó la cifra de 31% y 34%, respectivamente, en personas de 35 a 74 años de edad.(67) Sin embargo, los datos no pueden ser comparados directamente porque corresponden a grupos de edad diferentes, y porque el estudio DARIOS sólo incluyó datos de 10 comunidades autónomas. También nuestros resultados son inferiores a los del estudio di@bet.es , que reportó una prevalencia de SM del 42% en hombres y del 32.3% en mujeres;(68) la mayor prevalencia de SM en este estudio puede deberse al uso de puntos de corte de circunferencia de la cintura (>94,5 cm en hombres y >89,5 cm en mujeres) más bajos que los nuestros, y a que la edad media de los participantes en el di@bet.es fue aproximadamente 5 años mayor que en el ENRICA. Por último, la prevalencia de SM en nuestro estudio también fue menor que la de Estados Unidos de América (EUA), donde alcanzó 36,1% en hombres y 32,4% en mujeres usando la definición armonizada.(81) Ello es consistente con la mayor prevalencia de obesidad general, que fue 34% en EUA en 2007-2008 (82) y 23% en España en 2008-2010.(70)

La distribución del SM por edad, sexo, y posición socioeconómica (educación u ocupación) refleja que en buena medida la epidemia de SM es el resultado de la epidemia de obesidad. Por ello, al igual que en la obesidad general, la frecuencia de SM fue mayor en los hombres que en las mujeres hasta los 65 años de edad.(70) El predominio de la obesidad y el SM en los hombres de edad joven y media se debe a un mayor aumento de la obesidad en los hombres que en las mujeres durante las últimas décadas en España.(83) Por otro lado, al igual que en la obesidad general, el gradiente socioeconómico del SM fue más fuerte en la mujer que en el hombre.(70, 84) Las razones de este hecho no son bien conocidas aunque se ha especulado que el deseo de una imagen corporal delgada es mayor en las mujeres, especialmente de clase social

alta; también se ha sugerido que, con independencia de la clase social, un tamaño corporal grande es un indicador de virilidad y poder físico en los hombres.(85) Nuestros resultados sobre la distribución del SM por edad y sexo son consistentes con otros previos en España.(68) y EUA (82) al igual que los observados para el gradiente socioeconómico.(67, 68, 82)

El SMP se asoció con estilos de vida no saludables, en particular, el consumo de tabaco, la peor calidad de la dieta y la inactividad física. Esta asociación es esperable porque algunos de estos hábitos de vida, como la dieta y la actividad física, contribuyen a la patogenia de la obesidad. Nuestros resultados apoyan además, que el manejo de los estilos de vida es la intervención de primera elección para el control del SPM.

Los dos componentes más frecuentes del SM y SMP fueron la obesidad abdominal y la presión arterial elevada. Ello es consecuencia de la alta prevalencia en España de obesidad abdominal, que fue 36% (70) y de hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mm Hg o tratamiento antihipertensivo) que fue 33% (72) en los sujetos de 18 y más años en 2008-2010. Este hallazgo también apoya que la obesidad central puede jugar un papel central en la patogenia del SM. Por otro lado, la mayor frecuencia de la glucemia alterada como componente del SM al aumentar la edad refleja el progresivo deterioro de la función pancreática, y también el aumento de la resistencia a la insulina por la infiltración grasa del músculo y el hígado asociado al envejecimiento.

Nuestro estudio es el primero en caracterizar de forma completa las variaciones en la frecuencia de SM y SMP entre comunidades autónomas. Como es de esperar, en análisis estandarizados por edad y sexo, la frecuencia de SM en las comunidades se correlaciona fuertemente con la de obesidad abdominal general (r Pearson=0,40 en varones y r Pearson=0,73 en mujeres). Además, se sabe que las comunidades del sur de

España y las insulares presentan una mayor frecuencia de obesidad y mayor riesgo cardiovascular desde hace varias décadas.(86, 87) Es probable que algunos factores asociados a los estilos de vida (sedentarismo, peor calidad de la dieta y mayor consumo de tabaco) y, en especial, un menor nivel socioeconómico sean responsables del mayor riesgo cardiovascular de estas regiones.(88) Las importantes variaciones geográficas en la frecuencia de SMP en España ponen de manifiesto un gran potencial de prevención que, sin embargo, no hemos sabido aprovechar desde hace muchos años. Las actuales dificultades económicas no deben impedir que los poderes públicos pongan en marcha estrategias de desarrollo socioeconómico y de intervención sanitaria para reducir las desigualdades de salud en nuestro país.

Por último, nuestro estudio muestra importantes deficiencias en las intervenciones sobre los estilos de vida, que son la clave del manejo clínico de los pacientes con SMP. Otros estudios previos en Europa, que también incluyeron pacientes españoles, han mostrado serias deficiencias en las intervenciones conductuales sobre el riesgo cardiometabólico en atención primaria de salud.(89) La buena noticia es que hay evidencias de que la capacitación de los pacientes y la reorientación del sistema de cuidados de salud (ej. potenciación de los registros clínicos informatizados, trabajo en equipo, recordatorios clínicos) puede reducir la glucemia, la presión arterial y la colesterolemia en pacientes de algo riesgo cardiometabólico. (90)

Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones y fortalezas. Entre las primeras está la posible subestimación de la prevalencia de SM y SMP, pues no se incluyó población institucionalizada, en la que suele haber más FR cardiometabólicos. Otra limitación es que la información acerca del consejo sanitario sobre estilos de vida fue auto-declarada,

por lo que puede haber errores de interpretación y recuerdo. Entre las fortalezas del estudio están el gran tamaño muestral y su representatividad de la población adulta de un país entero. En este sentido, es de destacar que la tasa de respuesta del estudio ENRICA se encuentra entre las más altas de las encuestas poblacionales con examen de salud realizadas en Europa.(91) También la estructura de edad, sexo y nivel socioeconómico de la muestra reproduce la de la población española.(69) Además, son muy similares los resultados de variables en que las preguntas utilizadas en el ENRICA son comparables a las usadas en la Encuesta Europea de Salud de España de 2009.(92) Por ejemplo, la prevalencia de DM diagnosticada fue del 5,5% en el ENRICA y el 5,9% en la Encuesta Europea de Salud de España de 2009; las prevalencias de hipertensión arterial diagnosticada fueron respectivamente del 19,8 y el 17,5% y las de tabaquismo, el 27,5 y el 29,9%. Otras fortalezas son que la antropometría y la medición de presión arterial se realizaron en condiciones estandarizadas y que todas las determinaciones analíticas se hicieron en el mismo laboratorio con adecuados controles de calidad.

Este estudio pone de manifiesto una elevada proporción de adultos españoles con SM y SMP, que tienen un alto riesgo relativo de DM y ECV a corto y medio plazo. Si no se controla la epidemia de obesidad y se actúa sobre los estilos de vida no saludables mediante estrategias clínicas y de salud pública, la alta frecuencia de SM y SMP puede perjudicar los logros alcanzados en las últimas décadas en el control de la enfermedad coronaria en España.(93) Nuestros resultados también ilustran la necesidad de mejorar la intervención sobre los estilos de vida de los pacientes con SM y SMP en atención primaria de salud.

4 Asociación del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con la fragilidad en los adultos mayores: un estudio prospectivo

4.1 Introducción

La Fragilidad es un síndrome geriátrico y multi-sistémico, caracterizado por sarcopenia y disminución de la reserva funcional, lo que aumenta la vulnerabilidad incluso a factores de estrés externos menores. En los últimos años, este síndrome ha atraído la atención entre los investigadores porque permite identificar una subpoblación de adultos mayores con alto riesgo de efectos adversos en la salud (por ejemplo, hospitalización recurrente, institucionalización y muerte prematura),(94) y porque representa el primer paso en el proceso de discapacidad, y además es potencialmente reversible. (27, 34, 95)

La diabetes mellitus es un importante factor de riesgo de fragilidad entre las personas mayores. (96) Los comportamientos poco saludables, la obesidad, el control deficiente de la glucosa, y el perfil lipídico alterado entre los pacientes diabéticos, explican parcialmente esta asociación.(97) Cabe destacar que la diabetes es un trastorno metabólico grave, que rara vez es reversible. Sin embargo, es posible que una condición menos grave como el síndrome metabólico (SM) y la resistencia a la insulina (RI), que son fuertes factores de riesgo para la diabetes, también podría conducir a la fragilidad. Además, la asociación de SM y RI con la fragilidad es plausible, porque podrían compartir mediadores potenciales. Si la asociación estudiada fuera cierta, sería de relevancia para la Salud Pública porque la SM es muy frecuente (25% o más de la población no diabética española de ≥ 65 años tiene SM), y es reversible a través de comportamientos saludables. (98)

Los pocos estudios que han evaluado la asociación entre la SM y la fragilidad han encontrado resultados inconsistentes: Si bien un estudio transversal mostró una relación positiva significativa entre la SM y la fragilidad,(99) un análisis prospectivo del Cardiovascular Healthy Study (CHS) sólo encontró una débil asociación no

estadísticamente significativa.(100) En consecuencia, este trabajo ha examinado la asociación del SM y RI con el riesgo de fragilidad en una cohorte de adultos mayores no institucionalizados en España. También investigó si tal asociación podría ser explicada por biomarcadores de trombosis e inflamación.

4.2 Materiales y métodos

4.2.1 Diseño y participantes del estudio

El estudio “Seniors-ENRICA” es un estudio de cohortes cuyos métodos han sido reportados previamente.(101) La cohorte se estableció entre 2008 y 2010 con participantes de 60 años y más. La información se recogió en tres etapas: Primero, una entrevista telefónica para recopilar datos sobre estilo de vida y morbilidad; A continuación, una visita domiciliaria para obtener muestras de sangre y orina, y finalmente, una segunda visita domiciliaria, para realizar un examen físico y evaluar el consumo habitual de alimentos. Los participantes fueron nuevamente contactados en 2012 tras un seguimiento medio de 3,5 años. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario "La Paz" de Madrid. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

4.2.2 Variables del estudio

4.2.2.1 Síndrome Metabólico

De acuerdo con la definición armonizada, (16) se consideró que la SM tenía al menos tres de los cinco criterios siguientes: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en los hombres o ≥ 88 cm en las mujeres); Glucemia en ayunas de 100-126 mg/dl y no tratada con fármacos antidiabéticos; Presión arterial alta (sistólica ≥ 130 mm Hg o diastólica ≥ 85 mm Hg) o recibir fármacos antihipertensivos; Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y colesterol sérico de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl en los

hombres o <50 mg/dl en las mujeres. La circunferencia de la cintura se midió con una cinta flexible no extensible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca después de una expiración normal. La glucosa en sangre se determinó mediante la técnica de glucosa oxidasa después de 12 horas de ayuno. La presión arterial fue medida por personal entrenado usando un protocolo estándar, con dispositivos automáticos validados (Omron M6), y manguitos de 3 tamaños según la circunferencia del brazo. Se tomaron dos series de lecturas de presión sanguínea separadas por 90 minutos. En cada conjunto, se midió la presión sanguínea 3 veces a intervalos de 1-2 minutos, después de reposar entre 3 a 5 minutos en posición sentada. Para los análisis, se calculó la presión arterial sistólica y diastólica promedio para los que tuvieron al menos 3 medidas, después de descartar la primera lectura. El colesterol sérico total se midió con la técnica de colesterol-esterasa y colesterol-oxidasa, y colesterol-HDL con el método directo (eliminación/catalasa). Los triglicéridos se determinaron por el método de glicerol fosfato oxidasa.(98)

4.2.2.2 *Fragilidad*

La fragilidad se evaluó de acuerdo con la definición propuesta por Fried et al. en el Cardiovascular Health Study (CHS).(27) Específicamente, la fragilidad se definió como tener al menos tres de los cinco criterios siguientes: agotamiento, baja actividad física, lentitud de la marcha, pérdida de peso no intencional y baja fuerza de prensión. 1 El agotamiento, definido como respuesta "al menos 3 a 4 días a la semana" a cualquiera de las siguientes dos preguntas tomadas de la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos: "Sentí que cualquier cosa que hice fue un gran esfuerzo" o "sentí que no podía seguir haciendo cosas."; 2 Baja actividad física, establecida como caminar ≤ 2.5 horas/semana en hombres y ≤ 2 horas/semana en mujeres; 3 Lentitud, considerada como el quintil más bajo de nuestra cohorte para la prueba de velocidad de 3 metros,

ajustada por sexo y altura; 4 Pérdida involuntaria de peso, evaluada como $\geq 4,5$ kg en el año anterior y 5 baja fuerza de prensión, definida como el quintil más bajo en el CHS dentro de los grupos de sexo y índice de masa corporal.(27) La fuerza se midió en la mano dominante con un dinamómetro Jamar, y se seleccionó el valor más alto en dos mediciones consecutivas.

4.2.2.3 Otras variables

También se utilizó información sobre posibles factores de confusión de la asociación de estudio, que incluyeron variables socioeconómicas, de estilos de vida y morbilidad. Al inicio del seguimiento se obtuvo información sobre variables sociodemográficas como edad, sexo y nivel educativo. La dieta habitual se evaluó mediante una historia dietética informatizada validada en España,(102) y la adherencia a la dieta mediterránea se definió como una puntuación ≥ 9 en el índice MEDAS, que es la herramienta utilizada en el ensayo PREDIMED para calcular un score de dieta mediterránea.(79) La actividad física en tiempo libre, expresada en equivalentes metabólicos (MET)-hora/semana, se determinó con el cuestionario desarrollado y validado por el grupo EPIC de España.(103) En lo que respecta al comportamiento sedentario, los participantes informaron sobre el promedio de horas dedicadas a ver televisión o video durante una semana típica del año previo. Por último, los sujetos del estudio informaron si alguna vez habían sido diagnosticados por un médico de cualquiera de estas enfermedades: enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica (asma o bronquitis crónica), cáncer en cualquier lugar, depresión que requiriera tratamiento farmacológico y enfermedad musculoesquelética (osteoartritis, artritis o fractura de cadera).

Por otra parte, dos biomarcadores cardiometabólicos fueron considerados como mediadores potenciales de la asociación de estudio: el fibrinógeno que se midió con el método de coagulación, y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-CRP) que se evaluó por nefelometría reforzada con látex. Por último, la insulina se determinó mediante un ensayo inmunoradiométrico. El índice de resistencia a la insulina, Homoeostatic Model Assessment for Insuline Resistance (HOMA-IR) se calculó multiplicando la glucosa en mg/dl por la insulina en mU/l y dividiéndolo por 405.(104)

4.2.3 Análisis estadístico

De los 2.519 participantes vivos en 2012, 154 carecían de datos sobre la fragilidad al inicio del estudio y 412 en el seguimiento. De los 1.953 individuos restantes, se excluyeron 42 con fragilidad al inicio del estudio, 36 con información incompleta sobre SM, y 26 con datos faltantes sobre posibles factores de confusión. Finalmente, se excluyeron 278 sujetos con diabetes (glucosa ≥ 126 mg/dl o tratados con fármacos antidiabéticos) y 72 con enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus o insuficiencia cardíaca) al inicio del estudio, para asegurarse de que las asociaciones evaluadas no se debían a la asociación entre el SM y estas enfermedades. Por lo tanto, los análisis se realizaron con 1.499 individuos.

La asociación entre la SM y la fragilidad se resumió con Odds Ratios (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC), obtenido a partir de la regresión logística. Se construyeron tres modelos logísticos con ajuste progresivos con las principales covariables. Modelo 1 ajustado por sexo, edad y nivel de estudios. El Modelo 2 igual al Modelo 1 más el ajuste por estilo de vida y morbilidad. El tercer modelo, destinado a evaluar potenciales mediadores, fue ajustado adicionalmente para fibrinógeno y Hs-PCR. Finalmente, se evaluaron las asociaciones detalladas entre la SM o sus

componentes y cada uno de los criterios de fragilidad entre los participantes que eran robustos (sin ningún criterio de fragilidad) al inicio. Estos análisis se ajustaron como en el Modelo 2. Dado que la circunferencia de la cintura al inicio del estudio es un componente de la SM, y que la pérdida de peso durante el seguimiento podría simplemente reflejar la regresión a la media, se estimó la asociación después de excluir el criterio de fragilidad de pérdida involuntaria de peso. Para este análisis de sensibilidad, aquellos que cumplieron ≥ 2 de los 4 restantes criterios de Fried fueron considerados frágiles.

Se usaron splines naturales para explorar la asociación dosis-respuesta entre HOMA-IR y fragilidad sin asumir ninguna relación preespecificada. El percentil 20 se utilizó como referencia. Estos modelos de splines se ajustaron por las covariables del Modelo 2. Se consideró estadísticamente significativo un valor p bilateral de $<0,05$.

Los análisis se realizaron en Stata v13 (Stata Corp L.P, College Station, TX).

4.3 Resultados

Al inicio del estudio, 462 (30,8%) participantes del estudio tenían SM; Entre ellos, el 85,9% tenía obesidad abdominal, 67,9% de glucosa en sangre elevada, 91,3% de hipertensión, 47,1% de triglicéridos altos y 49,7% de colesterol HDL bajo. Las diferencias entre los sujetos con y sin SM se muestran en la tabla 5.

Después de un seguimiento de 3,5 años, se identificaron 84 casos de fragilidad incidente. Después del ajuste por variables socioeconómicas, comportamientos saludables y morbilidad (Modelo 2, Tabla 6), los participantes con SM tenían un mayor riesgo de fragilidad que aquellos sin SM (OR: 1,85; IC del 95%: 1,12-3,05). La asociación no disminuyó sustancialmente después de ajustar por fibrinógeno y Hs-CRP,

lo que ocurriría si fueran mediadores importantes de esta asociación (Modelo 3, Tabla 6). Los resultados también persistieron cuando se excluyó el criterio de pérdida de peso no intencional (datos no mostrados).

Tabla 5: Características basales de los participantes en la cohorte seniors-ENRICA según el estado del síndrome metabólico. (n = 1,499)

	Síndrome Metabólico	No Síndrome Metabólico	
	n= 462	n= 1037	p
Edad, media (DE)	68,4 (6,1)	68,2 (6,3)	0,42
Sexo (Hombre), n (%)	226 (48,9)	477 (46,0)	0,29
Nivel de Educación, n (%)			
Primaria o menos	270 (58,4)	497 (47,9)	0,001
Secundaria	111 (24,0)	285 (27,4)	
Universidad	81 (17,5)	255 (24,5)	
Puntuación-MEDAS ≥ 9, n (%)	112 (24,4)	245 (23,6)	0,79
Consumo de tabaco, n (%)			
Nunca Fumador	266 (57,6)	614 (59,2)	0,82
Exfumador	140 (30,3)	305 (29,4)	
Fumador actual	56 (12,1)	118 (11,4)	
Consumo de Alcohol, n (%)			
Nunca Bebedor	175 (37,8)	359 (34,6)	0,36
Exbebedor	30 (6,4)	78 (7,5)	
Bebedor moderado *	214 (46,3)	519 (50,1)	
Bebedor excesivo**	43 (9,3)	81 (7,8)	
Índice de masa corporal kg/m², media (DE)	30,3 (4,0)	27,1 (3,5)	0,001
Actividad física en el tiempo libre, (METs h/semana), media (DE)	20,3 (15,2)	23,1 (15,1)	0,001
Tiempo sentado viendo TV, (h/semana), media (DE)	18,7 (10,9)	16,5 (10,3)	0,001
Consumo total de energía, kcal/día, media (DE)	2071 (587)	2021 (544)	0,10
Morbilidad, n (%)			
Asma o bronquitis crónica	36 (7,7)	72 (6,9)	0,55
Cáncer	5 (1,0)	19 (1,8)	0,28
Depresión	33 (7,0)	73 (6,8)	0,94
Enfermedades musculo esqueléticas	244 (52,8)	448 (43,2)	0,001
Biomarcadores cardio-metabólicos, media (DE)			
Fibrinógeno (g/l)	3,7 (0,7)	3,6 (0,7)	0,12
PCR-Hs (mg/dl)	0,4 (0,6)	0,3 (0,8)	0,013
HOMA-IR	3,1 (2,0)	1,7 (1,0)	0,001
Fragilidad, n (%)	41 (8,8)	43 (4,2)	0,001
Agotamiento, n (%)	65 (14,1)	107 (10,3)	0,034
Baja actividad física, n (%)	92 (19,9)	135 (13,0)	0,001
Lentitud de la marcha, n (%)	65 (14,2)	138 (13,4)	0,67
Pérdida involuntaria de peso, n (%)	46 (10,0)	56 (5,5)	0,001
Baja fuerza de prensión, n (%)	171 (37,0)	302 (29,2)	0,003
Componentes del síndrome metabólico, n (%)			
Obesidad abdominal ^a	397 (85,9)	417 (40,2)	0,001
Glucosa elevada ^b	314 (67,9)	150 (14,4)	0,001
Presión sanguínea $\geq 130/85$ mm Hg	422 (91,3)	703 (67,7)	0,001
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	218 (49,1)	42 (4,0)	0,001
Bajo colesterol-HDL ^c	230 (49,7)	74 (7,1)	0,001

DE: desviación estándar; MEDAS: Screener de Adherencia a la Dieta Mediterránea. MET: Equivalentes Metabólicos; * Bebedor moderado: consumo de alcohol: <40 g/día en hombres y <24 g/día en mujeres ** Bebedor excesivo: ≥ 40 g/día en hombres y ≥ 24 g/día en mujeres

^a Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en los hombres, y ≥ 88 cm en las mujeres. ^b Glicemia en ayunas 100-126 mg/dL. ^c Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

Cuando se estudió cada componente del SM, la obesidad abdominal fue la única que mostró una asociación estadísticamente significativa con mayor riesgo de fragilidad (OR: 2,14; IC del 95%: 1,19-3,84) (Modelo 2, Tabla 6). El resto de los componentes, excepto la hipertensión arterial, presentó una tendencia a un mayor riesgo de fragilidad, pero no lograron alcanzar la significación estadística (Tabla 6). Se realizó nuevamente el análisis excluyendo la obesidad abdominal, por lo tanto, se definió la SM como tener al menos dos de los cuatro componentes restantes. En este caso, la OR (IC del 95%) del riesgo de fragilidad asociada con la SM fue de 1,52 (0,96-2,42) en el Modelo 1 y de 1,32 (0,79-2,18) en el Modelo 3.

Tabla 6: Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) para el riesgo entre fragilidad y el síndrome metabólico y sus componentes (n = 1.499).

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Síndrome Metabólico	2,25 (1,41 a 3,60) *	1,85 (1,12 a 3,05) *	1,81 (1,08 a 3,03) *
Criterios del Síndrome Metabólico			
Obesidad abdominal ^a	2,57 (1,48 a 4,47) *	2,14 (1,19 a 3,84) *	2,04 (1,12 a 3,70) *
Glucosa elevada ^b	1,45 (0,89 a 2,35)	1,24 (0,74 a 2,08)	1,27 (0,75 a 2,17)
Presión sanguínea $\geq 130/85$ mm Hg	0,88 (0,50 a 1,56)	0,90 (0,49 a 1,63)	0,89 (0,48 a 1,66)
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	2,04 (1,17 a 3,55) *	1,70 (0,93 a 3,10)	1,71 (0,94 a 3,26)
Bajo colesterol-HDL ^c	1,21 (0,71 a 2,07)	1,08 (0,61 a 1,91)	0,94 (0,51 a 1,71)

^a Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en los hombres, y ≥ 88 cm en las mujeres.

^b Glicemia en ayunas 100-126 mg/dL.

^c Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

* $p < 0,05$

Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nivel educativo (primaria o menos, secundaria, universitaria)

Modelo 2: Modelo 1 y ajuste adicional para la Adherencia a la Dieta Mediterránea MEDAS ≥ 9 , consumo de tabaco (nunca fumadores, ex fumadores, actuales fumadores), consumo de alcohol (nunca bebedor, ex bebedor, bebedor moderado, bebedor excesivo) Actividad física en el tiempo libre METS-h/semana (cuartiles), tiempo dedicado a ver televisión h/semana (cuartiles), consumo total de energía kcal/día (cuartiles), asma o bronquitis crónica, cáncer, depresión y enfermedades osteoarticulares,

Modelo 3: Modelo 2 y ajuste adicional para fibrinógeno y Hs-PCR

En cuanto a cada criterio de fragilidad, la fuerza de prensión baja fue el criterio más fuertemente asociado con SM (OR: 1,67; IC del 95%: 1,25-2,21). Cuando se investigó la asociación de cada componente del SM con cada criterio de fragilidad, la obesidad

abdominal se relacionó con el agotamiento y la baja fuerza de prensión. Los triglicéridos altos y el colesterol HDL bajo se asociaron a una pérdida de peso involuntaria (Tabla 7).

Por último, en esta muestra de participantes no diabéticos, el índice HOMA-IR y fragilidad incidente mostraron una asociación positiva para valores del HOMA-IR por encima de dos, y alcanzo la significación estadística para valores por encima de cuatro. Por otro lado, valores altos de HOMA-IR se asociaron significativamente con agotamiento, pérdida involuntaria de peso y baja fuerza de prensión (Figura 7). Por último, la OR (IC del 95%) del riesgo de fragilidad asociada con el aumento de un punto de HOMA-IR fue de 1,15 (1,01-1,32).

4.4 Discusión

El SM y la IR se asociaron con mayor riesgo de fragilidad en esta cohorte de adultos mayores no institucionalizados y libres de diabetes y enfermedad cardiovascular al inicio del estudio. Esta asociación se debió principalmente al papel de la obesidad abdominal. También el SM mostró una asociación directa con baja fuerza de prensión. Además, estos hallazgos no fueron explicados por el fibrinógeno plasmático o la Hs-CRP sérica.

Nuestros resultados están en línea con dos estudios transversales recientes que evaluaron la asociación entre SM y fragilidad. El primero, fue realizado en 118 sujetos con edad media de 76 años. Los participantes con SM mostraron una frecuencia de fragilidad 53% mayor que aquellos sin SM (99). En este estudio, el SM también se relacionó con el agotamiento, la marcha lenta y la poca fuerza de prensión. Así mismo, en el segundo estudio, entre 1.971 individuos japoneses mayores de 65 años y funcionalmente independientes, el SM se asoció con mayor frecuencia de sarcopenia,

definida como la presencia de baja masa muscular acompañada de la presencia de baja fuerza muscular o bajo rendimiento físico.(105) La asociación fue fuerte, y la obesidad abdominal fue el principal contribuyente a la asociación para los diferentes grupos de edad y sexo. Por el contrario, en el estudio prospectivo CHS, Barzilay et al.(100) no encontraron asociación entre SM y fragilidad. La razón de esta inconsistencia entre nuestro estudio y el CHS no es clara, pero una explicación posible es que los participantes en la CHS eran más viejos que en nuestro estudio (edad media de 72 frente a 68), y está bien establecido que el efecto de los factores de riesgo cardiovascular en los resultados de salud tienden a disminuir con la edad.(106). Por otra parte, en ambos estudios, la presión arterial no estuvo asociada con la fragilidad, y también en ambos, el índice HOMA-IR mostró una asociación positiva con el riesgo de fragilidad.

En cuanto a la RI, algunos autores consideran que es simplemente un componente más del SM, (22, 100) mientras que para otros desempeña un papel patógeno central en el SM (107). Nuestros resultados son consistentes con estudios previos al mostrar que la RI está asociada con fragilidad,(100, 108) especialmente entre aquellos con obesidad abdominal.(109). Un posible mecanismo de esta asociación es que la disminución de la sensibilidad a la insulina provoca un desequilibrio hacia el catabolismo de la masa muscular, resultando en sarcopenia y pérdida de fuerza de prensión.(108, 110)

Hay alguna evidencia de la asociación de los diferentes componentes de SM con la fragilidad. En algunos estudios transversales, la obesidad abdominal,(111-114) altos niveles de glucemia, (114) alta presión arterial, (111, 114) altos niveles de triglicéridos, (114) y bajo colesterol HDL, (111, 114) se han vinculado a una mayor frecuencia de fragilidad.

Cabe mencionar que mientras en nuestro estudio, la RI se asoció con la fragilidad, la glucosa alta sólo mostró una tendencia a aumentar el riesgo de la fragilidad. Podría ser debido al hecho de que los individuos con diabetes al inicio fueron excluidos de los análisis, por lo que sólo evaluó la asociación entre aquellos con glucosa ≤ 126 mg/dl. En esta situación, el RI es un marcador más sensible del metabolismo alterado de la glucosa que los niveles de glucemia.

Tabla 7: Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) de cada criterio de fragilidad para el síndrome metabólico y cada uno de sus componentes (n = 1499).

	Agotamiento	Baja actividad física	Lentitud de la marcha	Pérdida involuntaria de peso	Baja fuerza de prensión
Síndrome metabólico	1,27 (0,88 a 1,84)	1,42 (1,04 a 1,95)*	0,97 (0,69 a 1,37)	1,99 (1,29 a 3,06)*	1,29 (1,00 a 1,68)
Obesidad abdominal ^a	1,32 (0,91 a 1,93)	1,36 (1,01 a 1,88)*	1,05 (0,76 a 1,46)	1,50 (0,95 a 2,37)	1,60 (1,16 a 2,07)*
Glucosa elevada ^b	1,24 (0,77 a 1,63)	1,23 (0,89 a 1,71)	1,18 (0,84 a 1,64)	1,33 (0,85 a 2,06)	1,03 (0,79 a 1,35)
Presión sanguínea $\geq 130/85$ mm Hg	0,75 (0,54 a 1,17)	1,12 (0,78 a 1,61)	0,93 (0,64 a 1,35)	1,04 (0,64 a 1,69)	0,91 (0,68 a 1,21)
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	1,78 (1,16 a 2,73)*	1,03 (0,69 a 1,53)	0,80 (0,51 a 1,23)	2,16 (1,33 a 3,53)*	1,16 (0,84 a 1,61)
Bajo colesterol-HDL ^c	1,06 (0,71 a 1,63)	0,94 (0,65 a 1,37)	0,83 (0,55 a 1,23)	2,28 (1,45 a 3,59)*	1,08 (0,81 a 1,46)

^a Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en los hombres, y ≥ 88 cm en las mujeres.

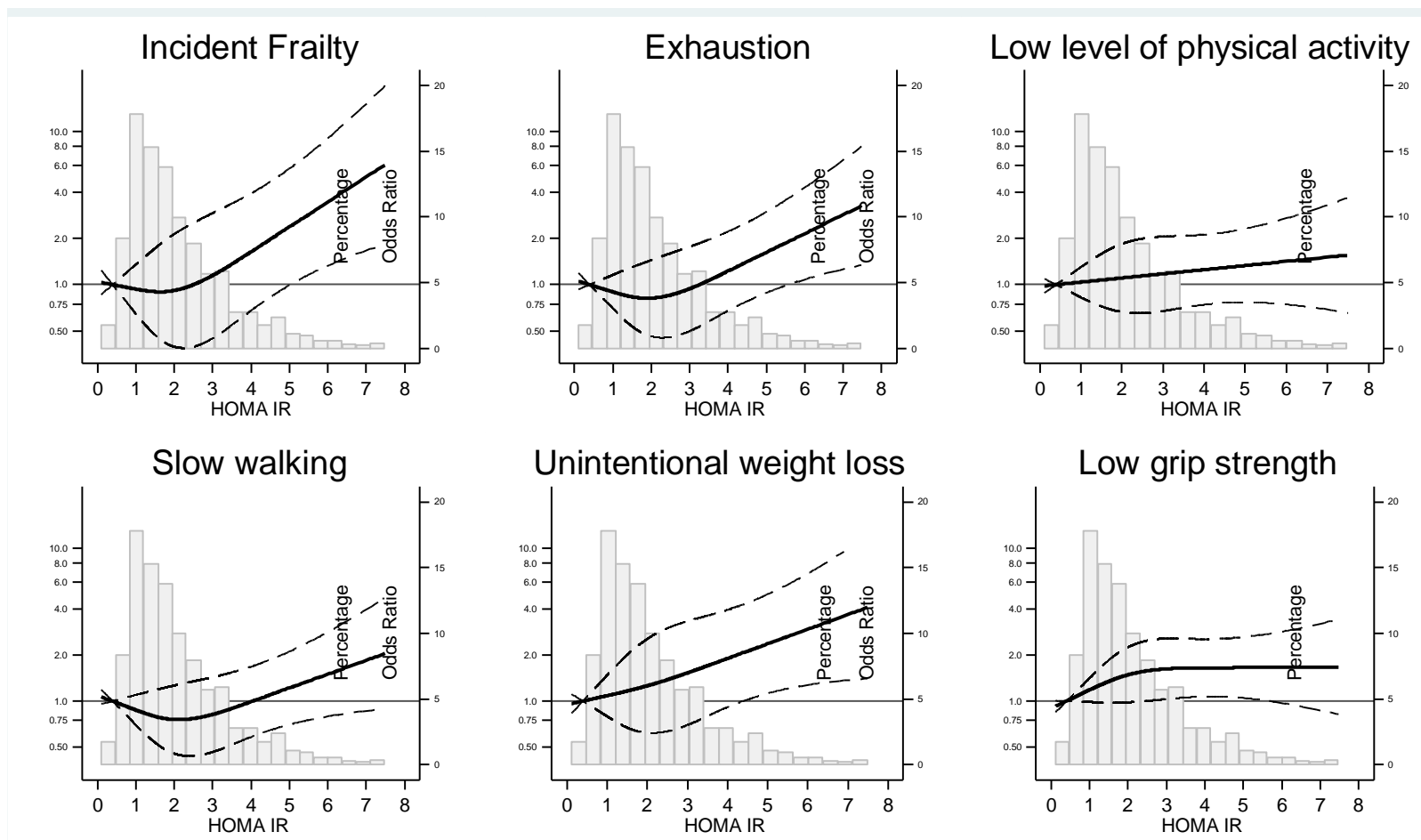
^b Glicemia en ayunas 100-126 mg/dL.

^c Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

* $p < 0,05$

Ajustes como el modelo 3

Figura 7: Dosis-respuesta de la asociación de HOMA-IR con la fragilidad, y de HOMA-IR con componentes de la fragilidad, entre los adultos mayores (n = 1.499). Los análisis se ajustaron como en el modelo 3.



Por último, y en contraste con nuestros resultados, en un análisis longitudinal de la CHS los individuos con hipertensión tenían una disminución significativamente mayor en la velocidad de la marcha. (111)

Los mecanismos fisiopatológicos del síndrome de fragilidad no se entienden completamente, pero pueden incluir inflamación crónica de bajo grado, un estado protrombótico, la oxidación y el aumento de la RI.(30, 115) Estos procesos biológicos se alteran en los individuos con SM. (113, 116) Por lo tanto, PCR-HS, las interleukinas, el factor de necrosis tumoral alfa, los factores de coagulación y el daño oxidativo de las proteínas se han vinculado tanto con el SM como con la fragilidad.(117, 118) Sin embargo, el grado en que cada uno de estos mecanismos explica la asociación entre la SM y el riesgo de fragilidad es incierto. Según nuestro análisis, un marcador inflamatorio inespecífico (Hs-CRP) y un marcador trombótico (fibrinógeno) no explican sustancialmente la asociación entre el SM y la fragilidad. Esto podría ser parcialmente debido al hecho de que los análisis se ajustaron por comorbilidad (por ejemplo, enfermedad musculoesquelética o enfermedad respiratoria crónica) relacionada con la inflamación crónica de bajo grado. Por otro lado, nuestro estudio encontró que la RI se asoció con fragilidad, coincidiendo con los resultados de Barzilay et al. (100)

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de casos incidentes de fragilidad fue pequeño, por lo que no se logró significación estadística en asociaciones relativamente grandes como la de los triglicéridos con el riesgo de fragilidad (OR: 1,71). En segundo lugar, se trata de una cohorte de adultos mayores relativamente jóvenes y no institucionalizados. Por lo tanto, es posible que los resultados no se puedan replicar en participantes más mayores o cuando se utilicen otros ajustes. En tercer lugar, la duración del seguimiento fue de sólo 3,5 años, lo que podría

no permitir la observación del impacto total de la SM en la fragilidad. Sin embargo, la incidencia de fragilidad en nuestro estudio fue suficiente para mostrar algunos resultados estadísticamente significativos. Además, la esperanza de vida es relativamente corta en los adultos mayores, y por tanto, resulta de particular interés revelar los efectos a corto plazo de los factores de riesgo y las intervenciones preventivas. Cuarto, no evaluamos la gravedad de la morbilidad. Por lo tanto, a pesar de que los análisis se ajustaron por la morbilidad y un buen número de covariables, no podemos descartar un cierto grado de confusión residual. En quinto lugar, los modelos 2 y 3 tienen un gran número de covariables en comparación con el número de casos de fragilidad, pero los resultados fueron robustos porque no cambiaron mucho entre el modelo 1 (ajustado sólo para tres variables) a los modelos 2 y 3. Por último, reconocemos que el SM ha sido objeto de críticas sustanciales, sobre todo porque este síndrome en su conjunto no parece predecir la enfermedad cardiovascular mejor que la suma de sus componentes individuales. Sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular suelen estar agrupados, y el diagnóstico del SM puede ayudar a identificar los pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de intervenciones adecuadas de los estilos de vida adecuado.(119) Este estudio también tuvo algunas fortalezas, que incluyen el diseño prospectivo, el uso de procedimientos estandarizados e instrumentos validados para el examen físico y las determinaciones biológicas.

En conclusión, este trabajo extiende el espectro de las consecuencias nocivas del SM en las personas mayores, y tiene importantes implicaciones prácticas. Dado que la fragilidad no suele revertir espontáneamente, y que tanto el SM como la fragilidad pueden ser controladas o prevenidas por un estilo de vida saludable, nuestros resultados hacen hincapié en la necesidad de una intervención específica centrada en comportamientos saludables. Estos comportamientos pueden incluir control de peso,

actividad física aeróbica y los ejercicios de resistencia, así como una dieta saludable (por ejemplo, dieta Mediterránea)(101) ricos en frutas y verduras, aceite de oliva (rico en grasas monoinsaturadas), y con suficiente ingesta de proteínas. La investigación futura debe establecer los mecanismos específicos de la asociación entre SM y la fragilidad, y examinar el papel de la composición corporal (distribución de la grasa) en esta asociación.

**5 Impacto combinado de hábitos tradicionales y no tradicionales sobre la
fragilidad y discapacidad: un estudio prospectivo en adultos mayores**

5.1 Introducción

El estudio de la fragilidad y la discapacidad ha cobrado especial importancia debido al envejecimiento poblacional, que se ha convertido en un problema de salud pública y un reto para los sistemas sanitarios. (39, 120, 121) La fragilidad es un síndrome geriátrico que tiene como resultado el incremento de la vulnerabilidad frente a eventos adversos. (29, 32, 34) Por otro lado, la discapacidad es el resultado de la disminución del funcionamiento físico y mental que limita la independencia para realizar actividades de la vida diaria, la autonomía, la movilidad y la realización de las tareas de autocuidado. (122, 123)

Tradicionalmente el cumplimiento de ciertas conductas potencialmente modificables como: la actividad física regular, adherencia a dieta saludable y no fumar, se han considerados factores asociados con el envejecimiento saludable. (49, 124-126) Estos hábitos saludables (HS) que son considerados tradicionales se los ha relacionado también con la disminución de la fragilidad y discapacidad de forma individual. (127-130)

Por otra parte, comportamientos hasta ahora considerados no tradicionales como la adecuada duración del sueño, evitar el sedentarismo y la interacción social, han mostrado un efecto positivo en la disminución de la mortalidad, fragilidad y discapacidad de forma individual. (131-134) Sin embargo, los HS no se presentan de forma aislada, sino de manera simultánea y posiblemente sinérgica. En investigaciones recientes se ha demostrado que la adherencia al conjunto de HS disminuye el riesgo de mortalidad y mejora otros determinantes de salud. (51)

El impacto combinado de estos hábitos tradicionales y no tradicionales en el desarrollo de fragilidad o algún tipo de discapacidad no ha sido suficientemente estudiado. (57) Por

tanto, nuestro objetivo es evaluar de manera prospectiva el impacto de tres HS tradicionales (tabaquismo, actividad física y la dieta) y tres HS no tradicionales (duración del sueño, tiempo sedentario y de interacción social) en el desarrollo de fragilidad o alguna discapacidad a corto y largo plazo.

5.2 Materiales y métodos

5.2.1 Diseño y participantes del estudio

Los detalles del estudio han sido reportados anteriormente.(135, 136) Se trata de un estudio prospectivo de base poblacional en sujetos no institucionalizados de 60 y más años, los sujetos del estudio se seleccionaron mediante muestreo probabilístico por conglomerados y polietápico. Los grupos fueron estratificados de acuerdo a la región de residencia y el tamaño del municipio. Las secciones censales fueron seleccionadas al azar dentro de los grupos, y los participantes fueron seleccionados por estratos de sexo y edad. En 2001, se obtuvo información de 4.008 sujetos. Los datos se recogieron en el hogar a través de entrevistas personales y examen físico realizado por personal capacitado y certificado. La tasa de respuesta del estudio fue de 71%.

Se realizó un primer seguimiento (corto plazo) en 2003 mediante entrevista telefónica obteniendo información de 3.235 sujetos, las características de los sujetos que se mantuvieron en el seguimiento y los sujetos perdidos no difirieron significativamente, a excepción de la mortalidad que fue algo mayor en el grupo seguido.(63)

En 2009 (largo plazo), se contactó nuevamente con 1.608 participantes a través de entrevista telefónica. Aquellos sujetos que continuaron en el estudio fueron más jóvenes, tenían mayor nivel de estudios, menor frecuencia de sedentarismo y menor número de enfermedades crónicas en comparación con los que se perdieron en el seguimiento entre 2003 y 2009. Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos o

de los familiares con los que convivían. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Estudios Clínicos del Hospital Universitario “La Paz” en Madrid, España.

5.2.2 Variables de estudio

5.2.2.1 Fragilidad

Al inicio del estudio y en cada periodo de seguimiento la fragilidad fue evaluada mediante el cuestionario FRAIL-scale, que ha sido validado y ha mostrado tener alta sensibilidad para identificar personas frágiles o con riesgo de fragilidad. Este cuestionario consta de 5 preguntas que evalúan: fatiga, resistencia, deambulación, comorbilidades y pérdida de peso.(37, 137) Se consideraron frágiles a los sujetos que cumplieron 3 o más criterios de los siguientes: la fatiga que se midió con una pregunta del cuestionario SF-36 ¿Durante las últimas 4 semanas con qué frecuencia tuvo mucha energía? Se calificó con 1 punto cuando la respuesta fue nunca o solo alguna vez. La resistencia fue valorada con una pregunta de limitación funcional: ¿Su salud actual le limita para subir un solo piso por la escalera? La deambulación se evaluó con la pregunta ¿Su salud actual le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)? Si la respuesta era “sí” se asigna el valor de 1 punto. Para las comorbilidades se anotó 1 punto cuando los sujetos respondieron tener 4 o más enfermedades de entre 13 enfermedades autoreportadas (neumonía, asma, hipertensión, infarto, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, catarata, diabetes, depresión, fractura de cadera, párkinson, cáncer, o alguna enfermedad mental). Por último, se asignó 1 punto cuando los sujetos perdieron de 1 a 3 kg de peso corporal en los últimos 3 meses.

5.2.2.2 Discapacidad auto-reportada

Al igual que la fragilidad, la discapacidad fue valorada al inicio del estudio y en los seguimientos sucesivos y también se evaluaron 4 dominios de discapacidad. Limitación

para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), restricción en las actividades diarias (RAD) (actividades cotidianas dentro y fuera del hogar), restricción o limitación para la movilidad y la limitación para el autocuidado (vestirse o bañarse).(138)

La limitación en las AIVD se midió utilizando la prueba de Lawton y Brody que evalúa la capacidad de utilizar el teléfono, tomar medicamentos, administrar dinero, utilizar el transporte público o privado, y hacer compras; además, de preguntas exclusivas para mujeres sobre preparación de alimentos y realizar tareas domésticas y de lavandería. Recibieron 1 punto aquellos sujetos que necesitaron algún tipo de ayuda para realizar las actividades instrumentales, y 0 en situación de independencia.(139) RAD fue medida a través de la pregunta del SF-36: ¿Durante las últimas 4 semanas ha tenido que abstenerse de realizar cualquiera de sus actividades diarias, a causa de su salud física? Para evaluar la limitación de movilidad se utilizaron las siguientes preguntas: 1) ¿Experimenta alguna dificultad en recoger o llevar una bolsa de la compra? 2) ¿Experimenta alguna dificultad en subir un tramo de escaleras? 3) ¿Experimenta alguna dificultad para caminar varias cuadras de la ciudad (a unos cientos de metros)? Por último, la limitación en el auto-cuidado se evaluó con la siguiente pregunta tomada de la prueba de Katz et al.(140): ¿Experimenta alguna dificultad para bañarse o vestirse sin ayuda? Se consideró un sujeto con algún tipo de discapacidad cuando presentaba alguna respuesta afirmativa para cualquiera de las preguntas anteriores, o cuando la puntuación del test Lawton y Brody es ≤ 4 entre los hombres y ≤ 7 entre las mujeres (estos puntos de corte corresponden a la presencia de discapacidad en al menos una AIVD en cada sexo).

5.2.2.3 Hábitos Saludables

La información sobre los HS fue recogida mediante auto-reporte al inicio del estudio. Para los HS tradicionales se obtuvo información sobre el consumo de tabaco (nunca fumador, exfumador o fumador actual); los exfumadores reportaron el tiempo transcurrido desde la deshabituación tabáquica. Se consideró que tenían un HS aquellos nunca fumadores o que habían dejado de fumar hace al menos 15 años. La actividad física (AF) se evaluó con una sola pregunta global que clasificaba como: sujeto muy activo, moderadamente activo, menos activo o inactivo, en comparación con personas de su misma edad (141). La dieta se obtuvo mediante un score de 14 ítems obtenido mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos basado en un instrumento validado, que incluía porciones normales de alimentos, y las siguientes categorías de respuesta: todos los días, de tres a cinco días por semana, uno o dos días por semana o nunca.(142) Para construir la puntuación de dieta saludable se tomó en cuenta el consumo de: frutas, verduras, cereales integrales, carnes rojas y procesadas, grasas vegetales y animales y pescados. Con esta información se construyó un índice de dieta saludable que comprendió 8 ítems. Se asignó una puntuación de 1 a aquellos sujetos que consumieron diariamente frutas, verduras, cereales enteros, grasas vegetales, y pescado al menos tres días a la semana; también se le asignó 1 punto al consumo moderado de alcohol y se definió como la ingesta de hasta 30 g/día de alcohol en hombres y 20 g/día de alcohol para mujeres. Así mismo, se penalizó con un puntaje de -1 punto por el consumo diario de carne roja o procesada, y el consumo diario de grasas animales. Se consideró como adherencia a dieta saludable aquellos sujetos con una puntuación superior o igual a la mediana (4 puntos).

Para los HS no tradicionales se investigó la duración del sueño que se obtuvo mediante la pregunta: ¿Cuántas horas duerme habitualmente al día? Incluyendo el sueño tanto

durante la noche como durante el día.(143) Se consideró que seguían un HS aquellos participantes que dormían de 7 a 8 horas/día.

El sedentarismo se estimó mediante el número de horas que el sujeto reporta estar sentado cuando responde a la pregunta: ¿Cuánto tiempo pasa sentado durante la semana? Por favor, indique el total de horas de todas estas actividades (comer, escuchar la radio, ver televisión, leer, manualidades, conducir, etc.), tanto en días laborables como fines de semana. El número de horas que se sientan por semana se calculó de la siguiente manera: (tiempo sentado en los días de diario x 5 + tiempo sentado los fines de semana x 2)/7. Se consideró estar sentado <8 horas/día un HS. Por último, la red social fue medida según la frecuencia (cada día, 1-2 veces a la semana, 1-2 veces al mes, cada pocos meses, rara vez o nunca) con la que los individuos veían a sus amigos o vecinos, y se consideró saludable tener contacto a diario. Finalmente, se creó un índice de HS donde a cada participante se le dio un punto por cada uno de los siguientes seis comportamientos positivos: ser no fumador o haber dejado de fumar hace más de 15 años, ser muy activo o moderadamente activo físicamente, seguir una dieta saludable \geq puntuación mediana en la cohorte (mediana = 4), dormir de 7 a 8 h/d, pasar <8 horas/día sentado, y la interacción cotidiana con los amigos.

5.2.2.4 Posibles factores de confusión

Al inicio del estudio se recogió información sobre variables socio-demográficas: la edad, sexo, educación (sin educación, la educación primaria, secundaria o superior) y la ocupación (ocupados, parados, jubilados y amas de casa). El consumo de alcohol se obtuvo con la escala de frecuencia de consumo de alcohol que clasifica a los sujetos según el consumo de bebidas alcohólicas entre las siguientes opciones: abstemio, ex bebedor, actual bebedor habitual o bebedor ocasional. (144) Entre los sujetos bebedores

también se preguntó la frecuencia y cantidad del consumo de cerveza, vino y licores consumidos durante el año pasado para obtener información sobre la ingesta total de alcohol (g/d).

Las mediciones de peso, talla y circunferencia de la cintura fueron obtenidas por entrevistadores entrenados utilizando técnicas y equipos estandarizados.⁽¹⁴⁵⁾ El IMC se calculó como el peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros) al cuadrado y se agrupó en tres categorías: normopeso ($\text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\text{IMC} 25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). La obesidad abdominal se la definió como tener una circunferencia de la cintura $> 102 \text{ cm}$ en hombres y $> 88 \text{ cm}$ en mujeres.

La presión arterial se midió seis veces en el brazo derecho a nivel del corazón con instrumentos estandarizados. Para los análisis se utilizó el promedio de las 5 últimas mediciones. La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$. Los participantes fueron considerados como hipercolesterolémicos cuando respondieron positivamente a esta pregunta ¿Su médico le dijo alguna vez que tenía el colesterol alto? Además, se recogió información auto-reportada de las siguientes enfermedades diagnosticadas por un médico: enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus, fractura de cadera, cáncer en cualquier ubicación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y artrosis.

5.2.3 Análisis estadístico

De los 3.235 sujetos que fueron seguidos hasta 2003, 310 fueron excluidos por falta de datos sobre HS. Además, se excluyeron 303 participantes que no contaban con información para los posibles factores de confusión, y a 49 sujetos que tenían sueño extremo definido como dormir más de 12 horas al día o menos de 2 horas al día. Por lo tanto, los análisis del seguimiento a corto plazo 2001-2003 se realizaron con 2.573

individuos. Entre los 1.608 participantes seguidos hasta 2009, 129 fueron excluidos debido a la falta de información sobre HS. Así mismo, 143 no tuvieron información completa para los factores de confusión, y 27 sujetos tuvieron sueño extremo. Así, los análisis del seguimiento a largo plazo 2001-2009 se llevaron a cabo con 1.309 participantes. Para estudiar la incidencia de los diferentes tipos de discapacidad o fragilidad se excluyeron aquellos sujetos con el diagnóstico correspondiente de discapacidad o fragilidad al inicio del estudio.

Las asociaciones entre los HS y discapacidad y fragilidad se midieron mediante odds ratios obtenidos con regresión logística múltiple que fueron ajustados por los posibles factores de confusión. Cuando evaluamos el impacto combinado de los HS se excluyó la interacción con amigos y vecinos porque los coeficientes de asociación indicaban que no se comportaba como un factor preventivo. Así se construyeron modelos con 5 HS. Se utilizó como categoría de referencia a los participantes que sumaron ≤ 2 HS. Para calcular la p de tendencia lineal el número de HS se introdujo como una variable numérica. Los análisis se realizaron con Stata v13.1.

5.3 Resultados

Al analizar las características basales y la incidencia de fragilidad o alguna discapacidad en el corto plazo (2001-2013), tanto los sujetos frágiles como aquellos con alguna discapacidad, fueron en su mayoría mujeres, con menor nivel de estudios, que presentaron obesidad general con más frecuencia ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), que presentaron también con más frecuencia obesidad abdominal (excepto aquellos con RAD), y que también presentaron más frecuentemente osteoartritis. Además, la diabetes fue más frecuente entre los sujetos con fragilidad, limitación para AIVD y RAD. Otras condiciones médicas como fractura de cadera fueron más frecuentes en personas con

limitación para las AIVD; mientras que, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue más frecuente en sujetos con fragilidad, limitación de AIVD, RAD y limitación en las actividades para el autocuidado. (Tabla 8) En el seguimiento al largo plazo los sujetos con fragilidad o con alguna limitación o discapacidad fueron principalmente mujeres, sin educación formal, que presentaron con más frecuencia obesidad general, obesidad abdominal, diabetes, antecedentes de hipertensión y osteoartritis (a excepción de los sujetos con limitación para las AIVD donde el sexo femenino no fue el más frecuente). (Tabla 9)

Después de 2 años de seguimiento (2001-2003) se encontró una incidencia del 6,1 % de fragilidad, el 29,0% de limitación en AIVD, 20,4% para RAD, 32,7% de restricción de la movilidad y 9,4% limitación en las actividades de autocuidado.

Tabla 8: Características basales según el desarrollo de la fragilidad y las discapacidades durante el período de seguimiento 2001-2003 (todos los porcentajes están ajustados por edad).

	Fragilidad		Limitación para AIVD		Limitación para RAD		Limitación para la movilidad		Limitación para actividades del autocuidado	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Sexo (Hombre)	44,9	23,9*	52,6	42,6*	48,4	38,6*	58,7	36,8*	46,3	30,2*
Nivel de educación										
Educación no formal	45,7	68,4*	40,1	51,3*	42,8	53,1*	36,9	45,8*	43,4	56,0*
Primaria	37,5	22,9	39,8	35,9	38,5	35,1	40,5	40,4	38,6	36,3
Secundaria o mas	16,8	8,6	20,1	12,8	18,7	11,9	22,6	13,8	18,0	7,7
Ocupación										
Empleado	7,9	7,8	5,8	6,9	7,9	6,2	7,0	6,8	7,5	10,9
Desempleado	0,5	2,1	0,03	0,02	0,6	1,0	0,0	0,0	0,2	0,4
Jubilado	89,0	88,5	92,5	89,5	89,5	89,7	91,3	88,8	89,6	85,9
Ama de casa	2,6	1,6	1,7	3,6	2,1	3,2	1,7	4,4	2,7	2,8
Factores de riesgo										
Ex-bebedores	9,0	16,6	8,7	13,3	9,4	8,7	8,1	7,3	9,0	11,1
Obesidad general (≥ 30 Kg/m²)	35,8	61,1*	33,9	42,7*	34,3	41,6	28,8	37,5*	35,2	48,3*
Obesidad abdominal	66,0	88,2*	62,7	70,4*	65,2	71,0	58,8	70,2*	65,5	78,1*
Hipercolesterolemia	28,2	28,3	27,9	26,0	28,1	26,7	25,9	26,9	28,2	26,5
Comorbilidad prevalente										
Enfermedad coronaria	4,8	8,2	4,2	5,8	4,1	6,2	3,3	4,5	4,6	5,7
Ictus	2,0	3,9	1,2	2,1	1,6	2,8	1,1	1,1	1,6	2,4
Diabetes mellitus	17,1	34,8*	16,4	22,1*	16,6	22,1*	14,7	19,2	17,4	23,5
Hipertensión arterial	44,9	65,0*	42,4	46,9	43,0	47,8	40,4	42,2	45,5	46,9
Fractura	1,9	4,1	0,8	4,7*	1,9	1,0	0,8	0,9	2,2	1,0
Cáncer	1,5	1,7	0,9	1,8*	1,5	1,4	0,9	1,6	1,7	0,4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	12,3	26,2*	11,0	16,2*	10,0	18,9*	8,6	10,6	12,2	18,9*
Artrosis	54,2	78,3*	48,5	59,3*	50,2	60,8*	43,2	53,4*	52,3	67,9*

Obesidad abdominal: Hombres: Circunferencia de cintura ≥ 102 cm Mujeres: Circunferencia de cintura ≥ 88 cm

TABLA 9: Características basales según el desarrollo de la fragilidad y las discapacidades durante el período de seguimiento 2001-2009 (todos los porcentajes están ajustados por edad).

	Fragilidad		AIVD		RAD		Movilidad		Actividades del autocuidado	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Sexo										
Hombre	43,7	23,2*	50,1	42,9	49,0	31,3*	55,5	38,6*	45,2	32,4*
Mujer	56,3	76,8	49,9	57,1	51,1	68,7	44,5	61,4	54,7	67,6
Nivel de educación										
Educacion no formal	42,3	64,3*	38,1	48,6*	40,1	48,7*	32,1	42,0*	38,4	57,7*
Primaria	40,1	29,9	40,7	40,6	39,7	41,3	42,8	42,4	43,1	31,4
Secundaria o mas	17,6	5,8	21,3	10,9	20,2	10,0	25,2	15,6	18,6	10,9
Ocupación										
Empleado	7,0	6,0	6,9	6,1	6,8	6,5	4,1	5,1	6,9	6,3
Desempleado	1,0	1,8	0,1	0,2	1,0	1,9	0,2	0,1	1,1	1,0
jubilado	89,0	89,4	90,6	91,8	89,6	88,5	93,9	90,3	89,1	89,5
Ama de casa	3,0	2,9	2,4	2,0	2,6	3,1	1,8	4,5	2,9	3,3
Factores de riesgo										
Ex - bebedores	9,2	7,0	8,4	9,7	9,1	9,2	6,8	8,1	8,8	9,7
Obesidad general (≥ 30 Kg/m²)	34,8	55,1*	35,2	48,3*	32,8	41,9*	26,4	39,7*	30,9	54,4*
Circunferencia de la cintura	64,6	78,8*	59,7	69,9*	61,2	70,8*	53,0	73,1*	61,6	79,3*
hipercolesterolemia	30,1	29,4	27,1	32,2	28,0	32,5	25,5	24,5	30,0	27,9
Comorbilidad prevalente										
Enfermedad coronaria	4,3	7,2	2,1	7,0*	3,3	5,5	1,9	4,8	4,0	5,7
Ictus	1,5	4,8*	0,9	1,9	1,2	2,3	0,9	1,6	1,2	2,5
Diabetes mellitus	16,2	28,5*	15,6	21,3*	14,9	24,5*	11,9	20,0*	14,9	27,5*
Hipertensión arterial	46,1	55,8*	41,1	52,5*	41,3	58,2*	37,5	48,9*	43,7	57,0*
Fractura	2,6	1,6	2,5	1,9	2,3	1,8	0,8	0,0	2,5	1,4
Cáncer	2,0	0,5	1,2	1,4	1,5	2,4	1,8	0,9	1,5	3,0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	11,5	13,9	9,5	12,5	8,9	14,7*	7,4	9,5	9,9	15,7*
Artrosis	52,1	72,7*	47,4	55,5	45,4	61,6*	36,9	55,2*	49,4	67,2*

Obesidad abdominal: Hombres: Circunferencia de cintura ≥ 102 cm Mujeres: Circunferencia de cintura ≥ 88 cm

La incidencia de fragilidad a largo plazo (2001-2009) fue de 10,3% para fragilidad, 38,4% para limitaciones en las AIVD, 26,8% para limitaciones en RAD, 47,8% para restricción de la movilidad y 22,7% para limitaciones en las actividades de autocuidado (Tabla 10).

Tabla 10: Incidencia de fragilidad y discapacidad durante los años 2001-2003 y 2001-2009.

	Total		
	N	n	%
Incidencia en 2001- 2003			
Fragilidad ^a	1910	115	6,1
AIVD ^b	1567	454	28,9
RAD ^c	1587	324	20,3
Movilidad ^d	1067	348	32,6
Actividades del autocuidado ^e	1712	161	9,4
Incidencia en 2001- 2009			
Fragilidad ^a	1038	107	10,3
AIVD ^b	965	371	38,4
RAD ^c	868	233	26,9
Movilidad ^d	638	305	47,7
Actividades del autocuidado ^e	970	220	22,7

^a **Fragilidad:** tener 3 o más de 5 criterios de escala FRAIL (fatiga, resistencia, deambulación, comorbilidades y pérdida de peso)

^b **IADLs:** actividades instrumentales de la vida diaria con la prueba de Lawton y Brody. Considerado incapacidad si la puntuación fue ≤ 4 entre los hombres y ≤ 7 entre las mujeres

^c **RAD:** restricción de las actividades diarias; Con la pregunta durante las últimas 4 semanas. ¿Tuvo que abstenerse de hacer alguna de sus actividades diarias debido a su salud física?

^d **Movilidad:** se evaluó con las siguientes preguntas: 1) ¿Experimenta alguna dificultad al recoger o llevar una bolsa de la compra? 2) ¿Experimenta alguna dificultad al subir un tramo de escaleras? 3) ¿Experimenta alguna dificultad al caminar varios bloques de la ciudad (unos pocos cientos de metros)?

^e **Actividades básicas de autocuidado:** se evaluó con la siguiente pregunta tomada de la prueba de Katz): ¿Experimenta alguna dificultad en bañarse o vestirse sin ayuda

Cuando se analizó la asociación de cada hábito de forma individual en los análisis a corto plazo, aquellos sujetos que realizaban actividad física severa o moderada y quienes permanecieron < 8 h/d sentados tuvieron menor riesgo de fragilidad (OR: 0.55; CI: 0.35 a 0.85 y OR: 0.43; CI: 0.26 a 0.72 respectivamente). La actividad física vigorosa/moderada y el sueño adecuado (7-8 h/d) se asociaron con menor riesgo de presentar limitaciones para las AIVD (OR: 0.63; CI: 0.44 a 0.91 y OR: 0.69; CI: 0.53 a

0.89); aquellos sujetos que se relacionaban con vecinos y amigos a diario tuvieron mayor riesgo de presentar limitaciones para las AIVD (OR 1.48; CI: 1.03 a 2.14). Existió menor riesgo de presentar limitaciones para RAD en sujetos que tuvieron un sueño adecuado (OR: 0.67; CI 0.49 a 0.90) y permanecieron menor tiempo en actividades sedentarias (OR: 0.57; 0.36 a 0.91). Se observó menor riesgo de desarrollar limitación para la movilidad en los sujetos con actividad física vigorosa/moderada y quienes mantuvieron una alta adherencia a una dieta saludable. Para las limitaciones en el autocuidado la actividad física y un adecuado tiempo de sueño presentaron estimadores de prevención (OR: 0,62; CI: 0,41 a 0,92 y OR: 0,65; CI: 0,45 a 0,94) (Tabla 11).

Al analizar estas asociaciones a largo plazo encontramos que ser no fumador o ex fumador de más de 15 años se asoció menor riesgo de presentar limitación para las AIVD (OR: 0,51; CI: 0,33 a 0,79); mientras que la actividad física vigorosa/moderada se asoció a una disminución en el riesgo de presentar RAD (OR: 0,46; CI: 0,26 a 0,80) y limitación para el autocuidado (OR: 0,48; CI: 0,30 a 0,77). Además, los sujetos menos sedentarios tuvieron menor riesgo de presentar RAD (OR: 0,34; CI: 0,18 a 0,65) (Tabla 12).

A corto plazo los sujetos que cumplieron 5 HS presentaron menor riesgo de desarrollar eventos de fragilidad o discapacidad si los comparamos con aquellos sujetos con ≤ 2 hábitos. La magnitud de las asociaciones fueron: para el riesgo de fragilidad (OR: 0,63; CI: 0,31 a 1,24), de limitación para las AIVD (OR: 0,57; CI: 0,35 a 0,93), de limitación de las RAD (OR: 0,41; CI: 0,24 a 0,68), de restricción de la movilidad (OR: 0,39; CI: 0,21 a 0,72), y para limitación en las actividades de autocuidado (OR: 0,43; CI: 0,24 a 0,79). Las puntuaciones fueron similares en el seguimiento a largo plazo; fragilidad

(OR: 0,41; CI: 0,18 a 0,91), limitación para las AIVD (OR: 0,53; CI: 0,29 a 0,99), limitación de las RAD (OR: 0,39; CI: 0,20 a 0,75), restricción de la movilidad (OR: 0,53; CI: 0,24 a 1,17) y limitación en las actividades de autocuidado (OR: 0,49; CI: 0,25 a 0,93). Los valores para las p de tendencia lineal fueron todas significativas en el seguimiento a corto plazo; mientras que en las asociaciones a largo plazo no se encontró linealidad para la fragilidad, ni con la limitación para la movilidad. (Tabla 13)

Tabla 11: Asociación entre los hábitos saludables tradicionales y no tradicionales en 2001 y la fragilidad y discapacidad incidente en 2003.

	Discapacidad incidente en el periodo 2001 a 2003									
	Fragilidad [¥]		AIVD		RAD		Movilidad		Actividades del autocuidado	
	n/eventos	Odds ratio (95% IC)	n/ eventos	Odds ratio (95% IC)	n/ eventos	Odds ratio (95% IC)	n/ eventos	Odds ratio (95% IC)	n/ eventos	Odds ratio (95% IC)
Total	1910/115		1567/454		1587/324		1067/348		1712/161	
Hábitos saludables tradicionales										
Nunca fumar o dejar de fumar > 15 años										
No	528/19	1 (Ref.)	472/108	1 (Ref.)	456/79	1 (Ref.)	333/85	1 (Ref.)	484/35	1 (Ref.)
Sí	1382/96	0,93 (0,48 a 1,79)	1095/346	1,14 (0,79 a 1,66)	1131/245	0,97 (0,62 a 1,51)	734/263	0,89 (0,59 a 1,33)	1228/126	0,84 (0,50 a 1,39)
Muy/moderadamente físicamente activo										
No	344/46	1 (Ref.)	192/82	1 (Ref.)	238/72	1 (Ref.)	110/50	1 (Ref.)	271/46	1 (Ref.)
Sí	1566/69	0,55 (0,35 a 0,85)*	1375/372	0,63 (0,44 a 0,91)*	1348/252	0,73 (0,51 a 1,06)	957/298	0,58 (0,35 a 0,97)*	1441/115	0,62 (0,41 a 0,92)*
Puntuación de dieta saludable ≥ mediana en la cohorte										
No	783/44	1 (Ref.)	632/198	1 (Ref.)	652/139	1 (Ref.)	435/160	1 (Ref.)	701/78	1 (Ref.)
Sí	1127/71	1,22 (0,81 a 1,85)	935/256	0,86 (0,66 a 1,11)	935/185	0,92 (0,68 a 1,23)	632/188	0,73 (0,54 a 0,97)*	1011/83	0,74 (0,51 a 1,06)
Hábitos saludables no tradicionales										
Dormir 7-8 h/día										
No	1096/80	1 (Ref.)	849/284	1 (Ref.)	879/210	1 (Ref.)	573/198	1 (Ref.)	971/109	1 (Ref.)
Sí	814/35	0,73 (0,47 a 1,14)	718/170	0,69 (0,53 a 0,89)*	708/114	0,67 (0,49 a 0,90)*	494/150	0,84 (0,63 a 1,12)	741/52	0,65 (0,45 a 0,94)*
Tiempo sentado <8h/d										
No	180/29	1 (Ref.)	99/29	1 (Ref.)	131/44	1 (Ref.)	67/21	1 (Ref.)	135/22	1 (Ref.)
Sí	1730/86	0,43 (0,26 a 0,72)*	1468/425	1,06 (0,67 a 1,68)	1456/280	0,57 (0,36 a 0,91)*	1000/326	1,14 (0,62 a 2,08)	1577/139	0,61 (0,35 a 1,07)
Interacción con amigos diariamente										
No	283/24	1 (Ref.)	184/46	1 (Ref.)	218/39	1 (Ref.)	149/50	1 (Ref.)	249/22	1 (Ref.)
Sí	1627/91	0,84 (0,51 a 1,38)	1383/408	1,45 (1,01 a 2,10)*	1369/285	1,49 (0,97 a 2,28)	918/298	1,20 (0,81 a 1,78)	1463/139	1,35 (0,86 a 2,13)

* p < 0.05

Modelo ajustado por edad (años). Sexo (hombres, mujeres). Nivel educativo (no puede leer ni escribir, no terminar la escuela primaria, primaria, secundaria, superior). Ocupacional (empleado, desempleado, jubilado, amas de casa y ama de casa). Ex bebedor (no Sí). Índice de masa corporal (Kg/m²). Circunferencia de la cintura (cm). Estado de hipercolesterolemia (no Sí). Enfermedad coronaria (no Sí). (No Sí). Diabetes mellitus (no Sí). Fractura de cadera (no Sí). Cáncer (no Sí). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (no Sí). Osteoartritis (no Sí).

¥ Modelo ajustado excluyendo enfermedades crónicas en la definición de fragilidad

Tabla 12: asociación entre los hábitos saludables tradicionales y no tradicionales en 2001 y la fragilidad y discapacidad incidente en 2009.

Discapacidad incidente en el periodo 2001 a 2009										
	Fragilidad [¥]		AIVD		RAD		Movilidad		Actividades del autocuidado	
	n/eventos	Odds ratio (95% IC)	n/eventos	Odds ratio (95% IC)	n/eventos	Odds ratio (95% IC)	n/eventos	Odds ratio (95% IC)	n/eventos	Odds ratio (95% IC)
Total	1038/107		965/371		868/233		638/305		970/220	
Hábitos saludables tradicionales										
Nunca fumar o dejar de fumar > 15 años										
No	257/15	1 (Ref.)	256/101	1 (Ref.)	223/48	1 (Ref.)	171/73	1 (Ref.)	239/41	1 (Ref.)
Sí	781/92	0,92 (0,45 a 1,86)	709/270	0,51 (0,33 a 0,79)*	645/185	0,74 (0,46 a 1,21)	467/232	0,72 (0,43 a 1,20)	731/179	0,90 (0,55 a 1,46)
Muy/moderadamente físicamente activo										
No	140/28	1 (Ref.)	91/42	1 (Ref.)	98/48	1 (Ref.)	58/36	1 (Ref.)	117/51	1 (Ref.)
Sí	898/79	0,59 (0,34 a 1,01)	874/329	0,93 (0,53 a 1,44)	770/185	0,46 (0,26 a 0,80)*	580/269	0,77 (0,42 a 1,41)	853/169	0,48 (0,30 a 0,77)*
Puntuación de dieta saludable ≥ mediana en la cohorte										
No	359/37	1 (Ref.)	338/132	1 (Ref.)	305/86	1 (Ref.)	216/107	1 (Ref.)	334/76	1 (Ref.)
Sí	679/70	1,05 (0,66 a 1,65)	627/239	0,98 (0,70 a 1,36)	563/147	0,82 (0,59 a 1,16)	422/198	0,87 (0,58 a 1,31)	636/144	0,96 (0,68 a 1,38)
Hábitos saludables no tradicionales										
Dormir 7-8 h/día										
No	565/68	1 (Ref.)	510/202	1 (Ref.)	460/124	1 (Ref.)	322/158	1 (Ref.)	524/130	1 (Ref.)
Sí	473/39	0,68 (0,44 a 1,07)	455/169	0,90 (0,66 a 1,23)	408/109	1,05 (0,75 a 1,46)	316/147	0,86 (0,59 a 1,27)	446/90	0,82 (0,58 a 1,15)
Tiempo sentado <8h/d										
No	59/10	1 (Ref.)	48/27	1 (Ref.)	44/22	1 (Ref.)	30/18	1 (Ref.)	51/15	1 (Ref.)
Sí	979/97	0,69 (0,31 a 1,54)	917/344	0,59 (0,34 a 1,02)	824/211	0,34 (0,18 a 0,65)*	608/287	0,81 (0,41 a 1,59)	919/205	0,93 (0,47 a 1,83)
Interacción con amigos diariamente										
No	126/13	1 (Ref.)	96/25	1 (Ref.)	98/26	1 (Ref.)	71/33	1 (Ref.)	112/25	1 (Ref.)
Sí	912/94	1,26 (0,68 a 2,34)	869/346	2,35 (1,35 a 4,08)*	770/207	1,48 (0,86 a 2,56)	567/272	1,47 (0,80 a 2,71)	858/195	1,36 (0,80 a 2,30)

* p < 0.05

Modelo ajustado por edad (años), sexo (hombres, mujeres), nivel educativo (no puede leer ni escribir, no terminar la escuela primaria, primaria, secundaria, superior), ocupacional (empleado, desempleado, jubilado, amas de casa y ama de casa), ex bebedor (no, sí), índice de masa corporal (Kg/m²), circunferencia de la cintura (cm), hipercolesterolemia (no, sí), enfermedad coronaria (no, sí), diabetes mellitus (no, sí), fractura de cadera (no, sí), Cáncer (no Sí). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (no Sí). Osteoartritis (no Sí).

¥ Modelo ajustado excluyendo enfermedades crónicas en la definición de fragilidad

Tabla 13: Impacto combinado de los hábitos saludables tradicionales y no tradicionales en 2001 y el riesgo de fragilidad y discapacidad en 2003 y 2009.

	Numero positivo de hábitos saludables								p de tendencia
	0-2		3		4		5		
	Hábitos/ eventos	Odds ratio (95% IC)	Hábitos/ eventos	Odds ratio (95% IC)	Hábitos/ eventos	Odds ratio (95% IC)	Hábitos/ eventos	Odds ratio (95% IC)	
Seguimiento 2003									
Fragilidad ^v	320/36	1 (Ref.)	591/37	0.73 (0.42 a 1.27)	703/27	0.41 (0.22 a 0.76)*	297/16	0.63 (0.31 a 1.24)	0.03
AIVD	204/67	1 (Ref.)	490/159	1.01 (0.66 a 1.54)	607/170	0.76 (0.50 a 1.16)	267/58	0.57 (0.35 a 0.93)*	0.004
RAD	245/69	1 (Ref.)	480/92	0.67 (0.42 a 1.06)	603/130	0.78 (0.52 a 1.17)	259/33	0.41 (0.24 a 0.68)*	0.008
Movilidad	139/59	1 (Ref.)	336/100	0.45 (0.27 a 0.77)*	398/131	0.46 (0.27 a 0.78)*	194/59	0.39 (0.21 a 0.72)*	0.009
Actividades del autocuidado	268/42	1 (Ref.)	525/54	0.65 (0.40 a 1.06)	644/45	0.40 (0.25 a 0.66)*	276/20	0.43 (0.24 a 0.79)*	0.001
Seguimiento 2009									
Fragilidad ^v	120/19	1 (Ref.)	299/27	0.54 (0.26 a 1.08)	405/43	0.61 (0.32 a 1.16)	214/18	0.41 (0.18 a 0.91)*	0.07
AIVD	92/40	1 (Ref.)	288/116	0.73 (0.41 a 1.30)	382/143	0.70 (0.41 a 1.22)	203/71	0.53 (0.29 a 0.99)*	0.054
RAD	96/34	1 (Ref.)	244/66	0.57 (0.31 a 1.05)	342/91	0.55 (0.31 a 0.99)*	186/43	0.39 (0.20 a 0.75)*	0.011
Movilidad	60/33	1 (Ref.)	183/90	0.68 (0.34 a 1.38)	243/109	0.53 (0.26 a 1.08)	152/72	0.53 (0.24 a 1.17)	0.122
Actividades del autocuidado	106/33	1 (Ref.)	276/63	0.65 (0.37 a 1.16)	384/84	0.62 (0.35 a 1.08)	205/40	0.49 (0.25 a 0.93)*	0.046

* p < 0.05

Modelo ajustado por edad (años), sexo (hombres, mujeres), nivel educativo (no puede leer ni escribir, no terminar la escuela primaria, primaria, secundaria, superior), ocupación (empleado, desempleado, jubilado, amas de casa y ama de casa), exbebedor (no,sí), índice de masa corporal (Kg/m²), circunferencia de la cintura (cm), hipercolesterolemia (no/sí), enfermedad coronaria (no,sí), diabetes mellitus (no,sí), fractura de cadera (no,sí), cáncer (no,sí), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (no,sí), artrosis (no,sí).

¥ Modelo ajustado excluyendo enfermedades crónicas en la definición de fragilidad

5.4 Discusión

Nuestros resultados muestran que, tanto a corto como a largo plazo, los HS se asocian a menor riesgo de desarrollar fragilidad o algún tipo de discapacidad. Cuando los HS se analizaron individualmente, fue la actividad física el factor que se asoció con estimadores más favorables, seguida del sueño adecuado y el menor sedentarismo. Sin embargo, la interacción social presentó mayor riesgo en el desarrollo de limitación en AIVD en los dos seguimientos.

Con respecto al efecto combinado de los HS sobre la fragilidad o alguna limitación o discapacidad a corto plazo podemos decir que aquellos sujetos con 5 HS presentaron menor riesgo de desarrollar limitación en las AIVD, limitaciones en las RAD, restricción para la movilidad y limitación del autocuidado. No obstante, la influencia de estos HS en el desarrollo de fragilidad no alcanzó la significación estadística para este periodo. A largo plazo, cumplir 5 HS se asoció con la disminución de riesgo de desarrollar fragilidad, limitaciones en las AIVD, limitaciones en las RAD, limitaciones en el autocuidado, pero no con la restricción de la movilidad. Además, estas asociaciones presentaron p de tendencias lineales significativas. Nuestros resultados muestran que cada HS disminuye en alguna medida el riesgo de presentar fragilidad o algún tipo de discapacidad tanto a corto como a largo plazo. Estos hallazgos son consistentes con la literatura previa.

Existe suficiente evidencia acerca del aumento de la mortalidad, fragilidad y discapacidad en sujetos fumadores, también se ha descrito los beneficios de la deshabituación tabáquica en el envejecimiento y otros marcadores de salud. (146) Estos hallazgos muestran el beneficio de las conductas saludables en la prevención de la limitación en AIVD, pero esta asociación sólo fue evidente en el seguimiento a largo plazo debido probablemente a que los beneficios de la deshabituación tabáquica se

observan después de periodos prolongados de tiempo, como ocurre con la disminución de la mortalidad entre los exfumadores. (147-149)

La adherencia a un patrón dietético saludable como la dieta Mediterránea ha sido asociado a buenos resultados en salud como la disminución del riesgo de fragilidad en cohortes españolas.(127, 134) Un estudio transversal en adultos mayores coreanos mostró que la adherencia a dieta saludable puede prevenir limitaciones funcionales;(127, 150, 151) una cohorte francesa estudió la adherencia a un patrón dietético Mediterráneo obtenido mediante el índice de Trichopoulou y su asociación con la disminución del riesgo de discapacidad para las actividades instrumentales y básicas de la vida pero sólo en mujeres.(152) En nuestra cohorte, una dieta sana se asoció con menor riesgo de presentar limitación en la movilidad a corto plazo, mientras que las puntuaciones para el resto de discapacidades tuvieron la misma dirección sin alcanzar significación estadística a corto o largo plazo. Es posible que aquellos sujetos con mayor adherencia a una dieta saludable tengan alguna condición clínica que les ha llevado a mejorar su dieta.

Ser muy o moderadamente activo fue el HS que obtuvo mejores puntuaciones como factor protector para fragilidad o cualquier limitación a corto y largo plazo. Existe evidencia consistente de la asociación entre la actividad física y el envejecimiento saludable; la actividad física moderada también ha tenido buenos resultados tanto para la fragilidad,(153) movilidad, (154, 155) limitación en las AIVD y del autocuidado. (156) Esto refuerza el papel de la actividad física, no solo en la prevención de la fragilidad, sino también en el retraso de la discapacidad con la concomitante mejoría en la calidad de vida.

El sueño excesivo o periodos muy cortos de sueño se han asociado anteriormente a mayor fragilidad y mayor mortalidad. (157, 158) La mala calidad del sueño junto con la

poca o mucha duración del mismo se ha relacionado con limitaciones en AIVD y peor estado de salud en adultos mayores. (116, 159) Esta evidencia es reforzada por nuestros resultados a corto plazo donde periodos adecuados de sueño disminuyen el riesgo de presentar limitación de las AIVD, limitaciones en las RAD y limitación en las actividades de autocuidado. A largo plazo, no pudimos observar esta asociación debido probablemente a que la arquitectura y la duración del sueño en ancianos se caracteriza por ser superficial, fragmentada y de periodos más cortos.

En los últimos años el sedentarismo ha sido asociado a malos resultados en salud. Una revisión reciente encontró una fuerte asociación entre sedentarismo y mayor riesgo de incidencia de enfermedades, mortalidad por todas las causas y hospitalización, independientemente de la actividad física realizada.(160) Hallazgos similares a los encontrados para fragilidad se observaron en sujetos con osteoartritis.(131) Recientemente Soler-Vila et.al.(134) con datos de la cohorte ENRICA valoró la asociación independiente de algunos hábitos y factores clínicos (poca actividad física, mala alimentación, la obesidad, fumar, y enfermedades crónicas) en el desarrollo de fragilidad encontrando que los sujetos que permanecían mayor tiempo sentados tenían mayor riesgo de fragilidad.(134) La inactividad física también se ha relacionado con aumento del riesgo de discapacidad (161) y limitaciones en la movilidad. Evitar el comportamiento sedentario es un factor protector para el desarrollo de fragilidad y las limitaciones en las RAD a corto plazo. Parece además que el impacto de la inactividad física puede ser más evidente en edades más extremas.

En cuanto a la red social, ser socialmente inactivo (no participar en actividades sociales como trabajo voluntario, cuidado de una persona enferma, participación en el club deportivo) se ha relacionado con mayor riesgo de fragilidad y empeoramiento de la misma. (162) En contraposición, en 2012 McLaughlin et.al.(163) no encontraron

asociación entre red social y las limitaciones para las AIVD o las actividades de autocuidado. Nosotros no encontramos asociación entre la red social y fragilidad; sin embargo, si se encontró mayor riesgo de tener limitación para AIVD a corto y largo plazo. Esta asociación podría ser explicada, porque aquellos sujetos que mantienen contacto social a diario podrían estar recibiendo cuidado por su red de amigos y familiares.

Anteriormente se ha estudiado de forma prospectiva el efecto combinado de hábitos saludables en varias cohortes obteniendo resultados favorables; sin embargo, estos no han incluido comportamientos tradicionales y no tradicionales; Así, Liao W.CH. et.al en 2011 (164) valoraron el impacto combinado de 4 comportamientos no fumar, consumo de alcohol, actividad física regular y duración adecuada del sueño, y encontraron que aquellos sujetos con mayor número de comportamientos saludables presentaban menor incidencia de discapacidad funcional. Por otro lado, Sabia et.al. con datos la cohorte Whitehall II, (56) estudiaron la asociación entre envejecimiento exitoso definido como la ausencia de discapacidad (independencia para las AIVD), comorbilidad y buena salud mental, con la combinación de factores saludables como no ser fumadores, el consumo moderado de alcohol, la realización de actividad física ($\geq 2,5$ h/semana de actividad física moderada o ≥ 1 h/s actividad física vigorosa), y el consumo de frutas y verduras todos los días. Después de un seguimiento de al menos 16 años, encontraron que a medida que el número de comportamientos saludables aumenta, también aumenta las probabilidades de ausencia de discapacidad y comorbilidad. Artaud et.al. en 2013 con datos del Three-City Dijon cohort study (165) valoró la asociación entre las conductas poco saludables y la discapacidad de forma independiente y combinada. Después de un seguimiento de 12 años, los estilos de vida no saludables fueron: relizar poca actividad física, consumir frutas menor de 1 vez al día, ser fumador o ex fumador reciente, y no

ser bebedor moderado de alcohol. El efecto individual se de estos comportamientos no saludables se asoció a mayor discapacidad a excepción del consumo de alcohol, mientras que el impacto combinado de los mismos presentó dosis-respuesta lineal. A mayor número de hábitos poco saludables, mayor riesgo de discapacidad. En 2014, May et.al. mostraron que aquellos sujetos no fumadores, con IMC bajo, que realizan actividad física, y se adherían a una dieta Mediterránea, vivieron al menos dos años más libres de discapacidad que los que no tenían estos hábitos.(166) Nuestros resultados se enmarcan en la misma dirección tanto a corto y a largo plazo; ya que el cumplimiento de mayor número de HS es capaz de prevenir varios tipos de discapacidad, inclusive aquellos que tienen que ver con el auto cuidado.

Por otro lado, en nuestros análisis, el riesgo de fragilidad se redujo sobre todo a largo plazo. Se ha visto que la combinación de dieta y ejercicio es beneficiosa tanto en la prevención como en el retroceso de este síndrome promoviendo así prevención o enlentecimiento de la discapacidad. (167)

La principal fortaleza de nuestro estudio es su diseño longitudinal y el seguimiento en diferentes periodos de tiempo, además, la muestra es representativa de los ancianos españoles. Los datos fueron recolectados con instrumentos validados y por personal sanitario capacitado y entrenado. La medición de diferentes tipos de limitaciones y fragilidad permite valorar mejor el estado de autonomía de los sujetos. Los análisis han sido ajustados por un gran número de factores de confusión permitiendo examinar las asociaciones de forma independiente a variables sociodemográficas y de comorbilidad.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones que deben ser indicadas. Los sujetos analizados fueron relativamente más sanos que los perdidos durante el seguimiento, por lo que se puede estar infraestimando la incidencia de eventos. Los estilos de vida fueron

auto reportados, por lo que puede existir algún sesgo de recuerdo. La información sobre HS fue recolectada al inicio del estudio y estos podrían haber cambiado durante el seguimiento. Por otro lado, a pesar de tener un seguimiento a largo plazo (9 años), podrían ser interesante obtener resultados para seguimientos más largos. Además, no podemos descartar cierta confusión residual. Sin embargo, creemos que nuestros resultados son robustos con fuertes estimadores de las asociaciones.

Finalmente, nuestros resultados ilustran nueva evidencia sobre la importancia de la promoción de un estilo de vida saludable teniendo en cuenta el carácter sinérgico y dosis dependiente de los HS en la prevención de fragilidad y la discapacidad en adultos mayores. La prevención de la fragilidad y el retraso de la discapacidad no sólo tienen implicaciones a nivel individual, sino también en la reducción de los gastos sanitarios para hacer frente a la dependencia, los ingresos hospitalarios, y la institucionalización. Por último, es necesaria más información del efecto combinado de hábitos saludables no tradicionales para enfrentar mejor el proceso de envejecimiento.

**6 Dieta mediterránea y calidad de vida relacionada con la salud en dos
cohortes de adultos mayores no institucionalizados**

6.1 Introducción

En los adultos mayores, varios estudios de cohortes han mostrado que mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con menor mortalidad.(51, 168, 169). Además, la dieta mediterránea se ha relacionado con un menor riesgo de muerte entre los ancianos que sobreviven a un infarto de miocardio. (170) También hay pruebas de que este patrón de dieta está asociado con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer (171) y depresión,(172, 173) aunque la mayoría de estos estudios no se realizaron específicamente en adultos mayores.

A medida que la población envejece, los resultados de la salud como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o la satisfacción con la vida se vuelven cada vez más importantes.(174) Por lo tanto, para muchos adultos mayores que ya tienen una o varias enfermedades crónicas, el impacto subjetivo de la mejora o deterioro de su salud física o mental puede ser tan importante como el diagnóstico de una nueva condición médica.

Sin embargo, sólo unos pocos estudios han examinado la asociación de un patrón dietético con la CVRS en adultos mayores. Un pequeño subestudio del ensayo DASH evaluó el efecto de un "dieta combinada", que hace hincapié en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, en comparación con la dieta típica estadounidense; después de 8 semanas de seguimiento, los 28 participantes asignados al azar a la "dieta combinada" mejoraron modestamente su CVRS en comparación con el grupo de control.(175) Además, tres estudios observacionales han encontrado una CVRS ligeramente mejor asociada con la dieta mediterránea. (176-178) Sin embargo, dos de estos estudios fueron de diseño transversal e incluyeron individuos mayores de 35 años.(176-178) Y el tercero se basa en un estudio prospectivo de seguimiento de sujetos relativamente jóvenes (edad media alrededor de 40), pero no tuvo en cuenta la CVRS al

inicio del estudio;(177) por lo tanto, el efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre la CVRS podría deberse en parte a las diferencias en el estado de salud física y mental basales en cada una de las categorías de adherencia a la dieta mediterránea.

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio prospectivo que examina la asociación entre la dieta mediterránea y la CVRS en los adultos mayores. Para ello, se han utilizado datos de dos cohortes de personas de edad avanzada con medición de dieta al inicio del estudio, y medición de CVRS al inicio y al final del seguimiento.

6.2 Materiales y métodos

6.2.1 Diseño y participantes del estudio

Se analizaron los datos de dos cohortes de individuos no institucionalizadas de ≥ 60 años de edad en España. La primera fue la cohorte UAM, incluyendo 4.008 individuos seleccionados en 2000-2001.(63, 179) La información se recogió a los hogares de los participantes por entrevista personal y examen físico realizado por personal certificado. En 2003, se hizo un intento para contactar a los participantes en el estudio otra vez. El contacto tuvo éxito en 3.235 (80,7%) participantes. La segunda cohorte fue el estudio Seniors-ENRICA, que incluyeron 2.519 individuos reclutados en el período 2008-2010 que se sometieron a una entrevista personal y un examen físico, y proporcionaron muestras de sangre y orina en sus hogares.(69, 180) En 2012, 2.037 (80,9%) participantes fueron contactados nuevamente. La información sobre CVRS fue recogida mediante llamada telefónica en todas las oleadas.

Los participantes en ambas cohortes dieron su consentimiento informado por escrito. Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

6.2.2 Variables del estudio

6.2.2.1 Dieta

En la cohorte UAM, la información sobre dieta se obtuvo mediante un cuestionario simplificado de 14 preguntas sobre la frecuencia de consumo de alimentos, basado en un instrumento validado, que incluía porciones estándar de alimentos y las siguientes categorías de respuesta: cada día, tres a cinco días a la semana, uno a dos días a la semana.(142, 181) Esta información se utilizó para construir un índice de patrón dietético mediterráneo (PDM-UAM) que comprendía 8 ítems, en los que se asignó a los individuos +1 punto para cada uno de los siguientes consumos dietéticos: fruta cada día, verduras todos los días, cereales enteros todos los días, aceites vegetales todos los días y pescado por lo menos tres días a la semana. El consumo moderado de alcohol, definido como una ingesta <30 g/día de alcohol en los hombres y <20 g/día en las mujeres, también sumó +1. Se restó 1 punto por cada uno de los siguientes consumos: carne roja o procesada todos los días, y grasas animales (mantequilla, manteca de cerdo, etc.) todos los días. El índice tuvo un rango de -2 a 6, y una puntuación más baja indica una dieta menos saludable.

En la cohorte Seniors-ENRICA, la dieta se midió con una historia de dieta computarizada y validada desarrollada a partir de la utilizada en la cohorte EPIC en España (102, 182). La adherencia a la dieta mediterránea fue evaluada con el puntaje PREDIMED (79) y el score de dieta mediterránea de Trichopoulou (DEM). (183) En el score PREDIMED computan 14 elementos. Doce de ellos con objetivos de consumo de alimentos (aceite de oliva como fuente principal de grasa para cocinar, > 3 cucharadas de aceite de oliva al día, 2 porciones al día de verduras, 3 porciones al día de fruta, <1 porción al día de carne roja, <1 porción/día de mantequilla o margarina, <1 porción/día de bebidas azucaradas, ≥ 1 taza/día de vino, ≥ 3 porciones/semana de legumbres, ≥ 3

porciones/semana de pescado, <2 porciones/semana de pastelería comercial, ≥ 3 porciones/semana de frutos secos), y dos ítems adicionales con objetivos para los hábitos de consumo característicos de la dieta mediterránea en España: preferencia por la carne blanca sobre la carne roja ≥ 2 veces por semana, y el consumo de sofrito (salsa de tomate con ajo, cebolla o puerros salteados en aceite de oliva). Se asignó un valor de +1 a cada objetivo logrado. Una puntuación más alta indica una mejor adherencia a la dieta mediterránea (rango 0-14). En el DEM, la ingesta de verduras, legumbres, frutas y frutos secos, cereales enteros, pescado y de una alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados/saturados fueron consideradas beneficiosas, por lo que un valor de 1 se asigna a un consumo por encima de la mediana específica del sexo en la muestra del estudio. Por el contrario, la ingesta de carne roja y aves, y los productos lácteos se consideraron perjudiciales, y un valor de 0 se asigna al consumo por encima de la mediana específica del sexo. El consumo moderado de alcohol también se consideró beneficioso: 1 punto se asignó a la ingesta de 10-50 g/día en los hombres y 5-25 g/día en las mujeres. El rango de este índice fue de 0 (el más bajo) a 9 (adherencia más alta de la dieta mediterránea).

6.2.2.2 CVRS

En la cohorte UAM se midió la CVRS con la versión española del cuestionario SF-36, que ha mostrado buena validez y reproducibilidad en la población española.(184-186) En la cohorte Seniors-ENRICA, se utilizó la versión española del SF -12v2. Se trata de una versión abreviada del SF-36 que también se ha validada en España.(187, 188)

Ambos cuestionarios miden ocho dimensiones de la CVRS: función física, función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental. Cada dimensión tiene una puntuación de 0 a 100. La información sobre

las ocho dimensiones de la salud pueden resumirse en dos indicadores de CVRS globales: el componente sumario físico (CSF) y el componente sumario mental (CSM). Las puntuaciones de CSF y CSM han sido estandarizadas a una norma nacional con una media de 50 y una desviación estándar de 10. Esto permite la comparación de las puntuaciones de cada participante en el estudio con la puntuación media de la población española.(65, 189) Una puntuación más alta en cada uno de las ocho dimensiones y en los CSF y CSM indica una CVRS superior.

En las dos cohortes, al inicio del seguimiento, se recogieron datos en un número de posibles factores de confusión. Específicamente, se obtuvo información sobre la edad, el sexo, el nivel de educación (estudios de primaria o inferior, secundaria y universitarios), y el consumo de tabaco (nunca, actual y ex-fumador).

El peso, la altura y la circunferencia de la cintura se midieron por personal entrenado usando técnicas estandarizadas, con el sujeto descalzo y vistiendo ropa ligera. El índice de masa corporal se calculó como el peso en kg dividido por la altura en m al cuadrado, y se agrupan en tres categorías: peso normal (≤ 25 kg /m²), sobrepeso (25-29,9 kg /m²), y obesidad (≥ 30 kg /m²). La obesidad abdominal se definió como la circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

En la cohorte UAM se utilizó una única pregunta para obtener la actividad física durante el tiempo de ocio, que se clasificó como ninguna, actividad física ocasional, y actividad física regular.(190) En la cohorte Seniors-ENRICA la actividad en el tiempo libre se obtuvo con el cuestionario desarrollado por la cohorte-EPIC de España y se expresó en METs h/semana.(103) También se preguntó a los participantes sobre el tiempo semanal que pasaba viendo la televisión (horas/semana).

En cada cohorte, se midió la tensión arterial con tensiómetros validados bajo condiciones estandarizadas, y la hipertensión se definió como presión sistólica ≥ 140 mm Hg, presión diastólica ≥ 90 mm Hg o uso de fármacos antihipertensivos. En la cohorte UAM, las personas informaron si alguna vez habían sido diagnosticadas por un médico con cualquiera de las siguientes enfermedades: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer en cualquier sitio y depresión que requirieran tratamiento con fármacos. En la cohorte Seniors-ENRICA, se recogieron datos sobre las mismas enfermedades, aunque la información sobre la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia también se basó en determinaciones de laboratorio. Específicamente, la diabetes mellitus se definió como glucosa en suero ≥ 126 mg/dl o uso de fármacos antidiabéticos, e hipercolesterolemia como colesterol sérico total ≥ 200 mg/dl o uso de fármacos hipolipemiantes.

6.2.3 Análisis estadístico

De un total de 3.235 participantes en el estudio de cohortes UAM, 853 fueron excluidos por falta de información sobre la CVRS, y 6 sin información de otras covariables. Así, los análisis finales se realizaron con 2.376 participantes. Respecto al total de la muestra, los sujetos incluidos en estos análisis no difirieron significativamente en ninguna característica sociodemográfica o relacionada con el estilo de vida, excepto en el número promedio de enfermedades crónicas, que fue ligeramente mayor entre los sujetos no incluidos.

Para la cohorte Seniors-ENRICA, de un total de 2.037 participantes, 80 fueron excluidos por información incompleta sobre la dieta, y 46 por valores faltantes en la CVRS. Así, los análisis finales se realizaron con 1.911 participantes. En la cohorte Seniors-ENRICA, y en comparación con los individuos incluidos en los análisis, los no

incluidos fueron menos frecuentemente varones, eran ligeramente mayores y tenían mayor número de enfermedades crónicas.

La asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la calidad de vida se resumió con coeficientes beta y su intervalo de confianza (IC) del 95% obtenido a partir de la regresión lineal. En estos modelos, la variable dependiente fue el CSF o el CSM al final del seguimiento y la principal variable independiente fue la adherencia a la dieta mediterránea, modelada en terciles específicos de sexo de la puntuación en el PDM-UAM, en el PREDIMED o en el DEM. Se consideró clínicamente relevante una diferencia de 3 puntos en el coeficiente beta para los resúmenes de componentes de la CVRS.(65, 187) Se realizaron análisis adicionales utilizando cada una de las ocho subescalas del SF-36 y el SF-12 como variables dependientes. Todos los modelos de regresión se ajustaron por los factores de confusión mencionados anteriormente y por los componentes sumarios de CVRS o sus subescalas al inicio del estudio.

También se evaluó si la asociación de la CVRS (categoría de referencia por debajo de la mediana) y la dieta mediterránea varió según el tabaquismo, la actividad física y la morbilidad, comparando modelos con y sin términos de interacción y utilizando la prueba de razón de verosimilitud. La morbilidad se definió como la presencia de cualquiera de las siguientes enfermedades: diabetes, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, apoplejía, cáncer y depresión que requirió tratamiento médico.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de dos caras $<0,05$. Los análisis se realizaron con Stata v.11.

6.3 Resultados

En la cohorte-UAM, aquellos con mayor adherencia a la dieta Mediterránea fueron mujeres con más frecuencia, tenían educación superior, realizaban más actividad física y con tenían con mayor frecuencia hipercolesterolemia. En la cohorte Seniors-ENRICA, aquellos con puntuaciones más altas en el PREDIMED y DEM tuvieron un índice de masa corporal más bajo y con menor frecuencia padecieron obesidad abdominal y diabetes (Tabla 14).

Al inicio del estudio, las puntuaciones medias ajustadas de los índices sumarios y subescalas de la CVRS en cada cohorte fueron similares entre aquellas con menor y mayor adherencia a la dieta Mediterránea. La única excepción ocurrió en la cohorte UAM, donde aquellos en el tercil más alto del PDM-UAM tuvieron una puntuación más baja en la subescala de dolor corporal (Tabla 15).

Tabla 14: Características basales de los participantes en la cohorte UAM y en la cohorte seniors-ENRICA, según terciles de adherencia a la dieta mediterránea.

	Cohorte-UAM (n=2376)			Cohorte Seniors-ENRICA (n=1911)					
	PDM-UAM			PREDIMED			DEM		
	Tercil 1	Tercil 3	p	Tercil 1	Tercil 3	p	Tercil 1	Tercil 3	p
n	966	656		813	458		1000	465	
Edad , media (DE)	70.3 (7.0)	69.9 (6.5)	0.420	68.4 (6.4)	68.5 (5.7)	0.424	68.6 (6.2)	68.1 (5.9)	0.376
Sexo (Hombre) , n (%)	416 (43.1)	305 (46.6)	0.020	443 (54.5)	246 (53.7)	0.000	521 (52.1)	168 (36.3)	0.000
Nivel de Educación , n (%)									
Primaria o menos	819 (84.7)	508 (77.5)		419 (51.5)	232 (50.7)		533 (53.3)	250 (54.0)	
Secundaria	81 (8.4)	61 (9.2)	0.003	215 (26.4)	120 (26.2)	0.034	248 (24.8)	117 (25.3)	0.979
universidad	66 (6.8)	86 (13.1)		179 (22.0)	106 (23.1)		219 (21.9)	96 (2.7)	
Consumo de Tabaco , n (%)									
Nunca fumador	628 (64.9)	415 (63.4)		446 (58.9)	263 (57.4)		574 (57.4)	304 (65.7)	
Ex-fumador	239 (24.7)	178 (27.1)	0.046	283 (34.8)	162 (35.4)	0.000	338 (33.8)	126 (27.2)	0.046
Fumador actual	99 (10.3)	61 (9.4)		84 (10.3)	33 (7.2)		88 (8.8)	33 (7.1)	
Índice de masa corporal kg/m ² , mean (DE)	29.3 (4.5)	29.0 (4.1)	0.421	28.8 (4.4)	28.1 (4.2)	0.011	28.8 (4.3)	27.9 (4.1)	0.000
Obesidad Abdominal , n (%)	915 (94.6)	616 (94.6)	0.697	494 (60.7)	233 (50.8)	0.003	605 (60.5)	250 (54.0)	0.009
Actividad física en el tiempo libre , n (%)									
Nunca	407 (42.1)	224 (34.1)		-	-	-	-	-	-
Ocasional	524 (54.2)	393 (60.0)	0.011	-	-	-	-	-	-
Regular	35 (3.6)	39 (5.8)		-	-	-	-	-	-
METs h/senama, mean (DE)	-	-	-	21.0 (15.3)	23.8 (15.8)	0.004	21.4 (15.2)	22.1 (14.6)	0.285
Tiempo mirando TV , (h/week) mean (DE)	-	-	-	18.4 (11.9)	16.3 (9.3)	0.032	18.0 (11.5)	17.8 (11.0)	0.275
Consumo total de energía kcal/day, mean (DE)	-	-	-	2099 (594)	2065 (524)	0.000	2046 (586)	1977 (540)	0.101
Morbilidad al inicio del estudio , n (%)									
Hipertensión	449 (46.4)	324 (49.3)	0.340	546 (67.1)	304 (66.3)	0.882	686 (68.6)	308 (66.5)	0.329
Diabetes	178 (18.4)	139 (21.1)	0.417	151 (18.5)	62 (13.5)	0.000	176 (17.6)	51 (11.0)	0.002
Hipercolesterolemia	251 (25.9)	215 (32.8)	0.001	596 (69.9)	314 (68.5)	0.276	689 (68.9)	336 (72.5)	0.235
Enfermedad coronaria	56 (5.7)	38 (5.8)	0.994	13 (1.6)	5 (1.9)	0.723	18 (1.8)	5(1.1)	0.192
Ictus	27 (2.8)	19 (2.8)	0.777	6 (0.7)	6 (1.3)	0.437	8 (0.8)	6 (1.3)	0.365
Cáncer	9 (0.8)	14 (2.1)	0.055	16 (1.9)	8 (1.7)	0.941	21 (2.1)	6 (1.3)	0.510
Depresión	116 (12.0)	56 (8.5)	0.056	68 (8.3)	24 (5.2)	0.038	85 (8.5)	32 (6.9)	0.575

Puntos de corte para terciles de la puntuación PDM-UAM: tercil 1: ≤ 3 , tercil 2: 4, tercil: $3 \geq 5$ en hombres y mujeres; Puntos de corte para terciles de la puntuación de PREDIMED: tercil 1: ≤ 7 , tercil 2: 8, tercio 3: ≥ 9 en los hombres, y tercil 1: ≤ 6 , tercil 2: 7 a 8, tercil 3: ≥ 9 en mujer. Puntos de corte para terciles del MDS: tercil 1: ≤ 5 , tercil 2: 6, tercio 3: ≥ 7 en hombres, y terciopelo 1: ≤ 4 , tercil o 2: 5 y tercil 3: ≥ 6 en mujeres; DE: desviación estándar; MET: Equivalentes Metabólicos; TV: televisión. Obesidad abdominal: circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

Tabla 15: Valores medios de los componentes sumarios y las subescalas del SF-36 en la cohorte-UAM y del SF12 en la cohorte seniors-ENRICA, según los terciles de adherencia a la dieta mediterránea ajustados por los valores basales.

	Cohorte-UAM (n=2376)		Cohorte Seniors-ENRICA (n=1911)			
	PDM-UAM score		PREDIMED score		DEM	
	Tercil 1	Tercil 3	Tercil 1	Tercil 3	Tercil 1	Tercil 3
Componentes sumarios						
Componentes sumarios físicos , media (DE)	45,5 (10,0)	44,3 (10,1)	45,9 (11,3)	46,2 (10,4)	45,7 (11,4)	46,3 (11,1)
Componentes sumarios mentales , media (DE)	48,9 (11,5)	49,7 (10,9)	52,2 (10,4)	52,1 (9,9)	52,4 (10,4)	52,5 (10,3)
Sub-escalas de CVRS						
Función física , media (DE)	71,7 (25,2)	72,1 (25,3)	76,9 (29,9)	78,4 (27,6)	76,2 (30,6)	79,0 (28,2)
Rol físico , media (DE)	78,3 (37,8)	75,2 (38,6)	82,9 (26,3)	82,8 (24,5)	82,5 (26,7)	84,0 (24,7)
Dolor corporal , media (DE)	72,0 (28,4)	68,7 (29,3)	77,7 (30,4)	79,1 (27,0)	78,3 (29,7)	79,4 (29,4)
Salud general , media (DE)	56,9 (28,4)	60,1 (29,3)	51,5 (21,9)	51,3 (22,2)	51,3 (22,1)	51,1 (23,5)
Vitalidad , media (DE)	62,4 (24,1)	63,9 (24,4)	71,1 (25,2)	72,3 (24,6)	71,0 (25,5)	73,0 (24,7)
Función social , media (DE)	81,8 (25,9)	83,3 (25,1)	89,9 (22,7)	89,3 (22,1)	90,3 (22,7)	90,5 (21,2)
Rol emocional , media (DE)	86,2 (31,1)	85,7 (31,5)	88,0 (21,1)	87,6 (20,5)	88,3 (21,5)	88,6 (20,6)
Salud mental , media (DE)	68,2 (22,6)	70,2 (21,5)	76,8 (20,1)	77,4 (19,7)	77,2 (21,0)	78,1 (19,9)

DE: desviación estándar; Medidas ajustadas por sexo, edad, nivel educativo (sin educación formal o primaria, secundaria, universitaria), consumo de tabaco (nunca fumadores, ex fumadores, fumadores actuales), índice de masa corporal kg/m² (cuartiles), obesidad abdominal, La actividad física en el tiempo libre (ninguna, ocasional, regular en la cohorte de la UAM), METs-h/semana (cuartiles en la cohorte Seniors-ENRICA), el tiempo dedicado a la TV (cuartiles h/semana en la cohorte Seniors-ENRICA), La ingesta total de energía (cuartiles kcal/día, en la cohorte Seniors-ENRICA), diabetes, hipercolesterolemia, cardiopatía coronaria, ictus, cáncer y depresión.

Tabla 16: Coeficientes beta (intervalo de confianza del 95%) para la asociación entre los terciles de adherencia a la dieta mediterránea y los componentes sumarios del SF-36 en la cohorte-UAM y el SF-12 en la cohorte seniors-ENRICA.

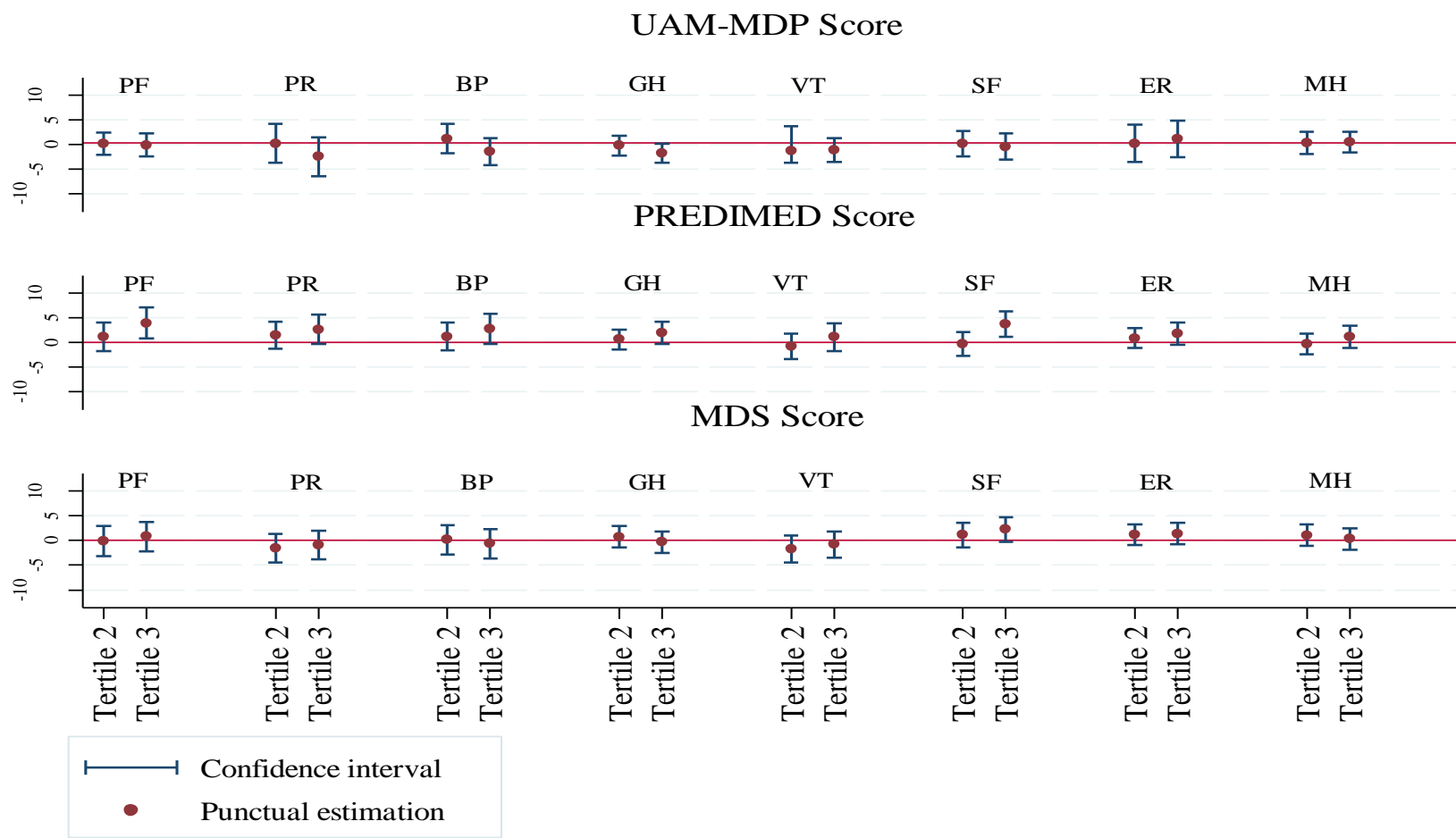
Calidad de vida relacionada con la salud	UAM-cohort (n=2376)			Seniors-ENRICA cohort (n=1911)					
	PDM-UAM score			PREDIMED score			DEM		
	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Tercil 1	Tercil 2	Tercil e 3
Sumario físico									
Total	Ref.	0,15 (-0,59 a 0,91)	-0,41 (-1,14 a 0,31)	Ref,	0,55 (-0,48 a 1,59)	1,34 (0,21 a 2,47)*	Ref,	-0,44 (-1,53 a 0,65)	-0,36 (-1,53 to 0,71)
Hombres	Ref.	0,56 (-0,53 a 1,67)	-0,56 (-1,69 a 0,57)	Ref,	0,60 (-0,92 a 2,12)	0,99 (-0,44 a 2,44)	Ref,	-0,51 (-2,01 a 0,99)	-0,61 (-2,21 to 0,99)
Mujeres	Ref.	-0,13 (-1,11 a 0,84)	-0,25 (-1,20 a 0,69)	Ref,	0,45 (-0,98 a 1,89)	1,60 (-0,16 a 3,36)	Ref,	-0,40 (-1,99 a 1,18)	-0,21 (-1,71 to 1,29)
Sumario mental									
Total	Ref.	-0,02 (-1,16 a 1,10)	0,26 (-0,83 a 1,36)	Ref,	-0,25 (-1,31 a 0,80)	0,56 (-0,58 a 1,71)	Ref,	0,61 (-0,51 a 1,72)	0,60 (-0,50 to 1,70)
Hombres	Ref.	0,31 (-1,32 a 1,96)	0,05 (-1,59 a 1,70)	Ref,	-0,22 (-1,66 a 1,22)	0,51 (-0,85 a 1,88)	Ref,	0,81 (-0,61 a 2,24)	1,26 (-0,24 to 2,78)
Mujeres	Ref.	-0,15 (-1,66 a 1,34)	0,62 (-0,84 a 2,09)	Ref,	-0,30 (-1,84 a 1,23)	0,36 (-1,51 a 2,25)	Ref,	0,33 (-1,36 a 2,03)	0,003 (-1,59 to 1,60)

Modelo ajustado por sexo, edad, nivel educativo (sin educación formal o primaria, secundaria, universitaria), consumo de tabaco (nunca fumadores, ex fumadores, fumadores actuales), índice de masa corporal kg/m2 (cuartiles), obesidad abdominal, hipertensión, La actividad física en el tiempo libre (ninguna, ocasional, regular en la cohorte UAM y cuartiles METS-h/semana en la cohorte Seniors-ENRICA), el tiempo dedicado a la TV (cuartiles h/semana, cohorte Seniors-ENRICA) Cuartil kcal/día, cohorte Seniors-ENRICA), la prevalencia de enfermedades crónicas (diabetes, hipercolesterolemia, cardiopatía coronaria, ictus, cáncer y depresión) y el componente sumario de la calidad de vida al inicio del estudio.

En la cohorte UAM, la puntuación de referencia en el índice PDM-UAM no mostró asociación con la CVRS al final del seguimiento. En comparación con el tercil más bajo del UAM-MDP, el coeficiente beta (IC del 95%) para el CSF fue 0,15 (-0,59 a 0,91) en el tercil 2, y -0,41 (-1,14 a 0,31) en el tercil 3; Para el CSM, las cifras correspondientes fueron -0,02 (-1,16 a 1,10) y 0,26 (-0,83 a 1,36). En la cohorte Seniors-ENRICA, una mayor puntuación PREDIMED se asoció a un CSF ligeramente mejor. En comparación con los del tercil más bajo de índice PREDIMED, el coeficiente beta (IC del 95%) fue de 0,55 (-0,48 a 1,59) para el tercil 2 y de 1,34 (0,21 a 2,47) en el tercil 3. Por el contrario, no hubo evidencias de relación con el CSM, y siendo las cifras correspondientes de -0,25 (-1,31 a 0,80) y 0,56 (-0,58 a 1,71). El DEM no se asoció con el CSF ni con el CSM. En comparación con el tercil más bajo del DEM, el coeficiente beta (IC del 95%) para el CSF fue -0,44 (-1,53 a 0,65) en el tercil 2, y -0,36 (-1,53 a 0,71) en el tercil 3. Para el CSM, las cifras correspondientes fueron 0,61 (-1,51 a 1,72) y 0,60 (-0,50 a 1,70). Los resultados fueron similares en los análisis estratificados por sexo (Tabla 16).

Cuando se estudiaron las subescalas individuales de CVRS, no se observó asociación con la puntuación en el PDM-UAM o en el SDM. Sin embargo, aquellos en el tercil más alto de PREDIMED informaron de un mejor funcionamiento físico y social. Los coeficiente beta correspondientes (IC del 95%) cuando se comparó el tercil 3 con el tercil 1 fueron de 3,97 (0,83 a 7,10) y 3,7 (1,13 a 6,32) (Figura 8).

Figura 8: Coeficientes beta (intervalo de confianza del 95%) para las asociaciones entre el patrón dietético mediterráneo y las subescalas del SF-36 en la cohorte UAM (2000-2001-2003) y del SF-12 en la cohorte Seniors-ENRICA (2008/2010-13).



Subescalas CVRS: PF: Función física, PR: Rol físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud general, VT: Vitalidad, SF: Función social, ER: Rol emocional, MH: Salud mental. Modelo ajustado por modelo ajustado por sexo, edad, nivel educativo (sin educación formal o primaria, secundaria, universitaria), consumo de tabaco (nunca fumadores, ex fumadores, fumadores actuales), índice de masa corporal kg/m² (cuartiles), obesidad abdominal, hipertensión, actividad física durante el tiempo libre (ninguno, ocasional, regular en la cohorte UAM y cuartiles METS-h/semana en la cohorte Seniors-ENRICA), tiempo dedicado a la TV (cuartiles h/semana, cohorte Seniors-ENRICA), ingesta total de energía (cuartil kcal/día, cohorte Seniors-ENRICA), prevalencia de enfermedades crónicas (diabetes, hipercolesterolemia, cardiopatía coronaria, ictus, cáncer y depresión) y el valor basal de la subescala, según corresponda.

6.4 Discusión

En 2 cohortes de adultos mayores no institucionalizadas en España, no encontramos ninguna asociación clínicamente relevante entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y una mejor CVRS después de 3 años de seguimiento.

Los resultados fueron generalmente consistentes en ambas cohortes, a pesar de que los estudios se realizaron con 10 años de diferencia, se utilizaron diferentes instrumentos para medir la CVRS, y se calcularon 3 índices distintos para medir la dieta mediterránea. Aunque los 3 índices se centraron en el consumo de frutas, hortalizas, carne y pescado, el índice PDM-UAM se basó en criterios normativos de consumo, mientras que en el SDM se utilizaron las medianas de consumo de alimentos, que son específicas de la población. Además, la puntuación PREDIMED utiliza criterios normativos, enfatiza la ingesta de grasas monoinsaturadas, incorpora técnicas de cocción (por ejemplo, sofrito), evalúa el consumo de bebidas azucaradas e incluye un mayor número de artículos que los otros dos índices. (191)

Nuestros resultados estuvieron en línea con los obtenidos en estudios transversales realizados en España y en Grecia con poblaciones más jóvenes. En estos estudios, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una mejor CVRS. Sin embargo, la asociación fue de pequeña magnitud y no alcanzó los límites convencionales de relevancia clínica (> 3 puntos). (176-178, 192) Específicamente, en un estudio en España, (176) un aumento de 5 unidades en la adherencia a la dieta mediterránea (rango de 20) se asoció con una puntuación más alta de CSM de 0,74 puntos en el SF-12 en hombres y una puntuación de 1,5 puntos en mujeres. En otro estudio también español (177), donde sólo las subescalas del SF- 36 fueron computadas, un aumento de 1 punto en el SDM se asoció con una mejor vitalidad [coeficiente beta (IC del 95%): 0,50 (0,32-

0,68)] y salud general [0,44 (0,26-0,52)]. Por último, en un estudio griego, (178) un aumento de 1 punto en el SDM se ligó a una puntuación ligeramente superior en el CSF [0,15 (0,06-0,24)] y en el MCS [0,33 (0,18-0,49)] del SF- 36. Sin embargo, estos estudios son difíciles de comparar debido a los diferentes componentes de los índices dietéticos utilizados, y la falta de límites normativos para la ingesta de los alimentos específicos. De hecho, en estos estudios, la adherencia a la dieta Mediterránea se basó en la media de ingesta de los diferentes grupos de alimentos, que son específicos de esa población.

Varios ensayos clínicos han evaluado el efecto de las intervenciones dietéticas que promueven una dieta saludable en la CVRS de algunos tipos de pacientes. En concreto, una dieta reductora del colesterol no mejoró el estado de ánimo entre los pacientes hipercolesterolémicos;(193) una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos no mejoró la CVRS entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular;(194) y una dieta de intervención baja en grasa no modificó la CVRS en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. (195) Una posible explicación de estos resultados es que, para muchas personas, la prescripción de una dieta saludable se percibe como una experiencia desagradable, que puede contrarrestar los efectos beneficiosos para la salud de estas dietas. Por lo tanto, se deben hacer esfuerzos para mejorar la palatabilidad de dietas saludables, por ejemplo, aumentando la calidad de los alimentos, su asequibilidad y promoviendo habilidades culinarias.

Hay varios mecanismos por los cuales la dieta puede afectar la salud, incluyendo la reducción de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la disminución de los marcadores séricos de inflamación, y la mejora de la función endotelial. Sin embargo, la mayoría de estos efectos, incluidos los de disminución de la presión arterial,

colesterolemia y glicemia, pueden ser asintomáticos y, por lo tanto, pueden tener un pequeño impacto en la CVRS. Por el contrario, una alta puntuación al índice de dieta mediterránea utilizado en este estudio se ha asociado inversamente con la mortalidad general después de 10 años de seguimiento en la cohorte UAM.(51) En consecuencia, independientemente de sus efectos sobre la CVRS, la dieta mediterránea debe promoverse entre los ancianos debido a sus beneficios en otros resultados en salud.

Por último, la evidencia de la influencia de determinados componentes de la dieta mediterránea en la CVRS sigue siendo limitada. Aunque varios estudios han examinado la asociación del consumo de pescado,(192, 196) frutas y hortalizas(197), y nueces (198) con la CVRS, fueron en su mayoría estudios transversales o mostraron resultados inconsistentes. Además, el consumo regular de yogur, que también se considera saludable, no ha demostrado una asociación con la mejora de la CVRS en un estudio longitudinal.(199)

Nuestro estudio tuvo varias fortalezas. Se utilizaron datos de dos cohortes independientes, la dieta y la CVRS se midieron con instrumentos validados, y los análisis se ajustaron para muchos posibles factores de confusión, incluyendo la CVRS y la morbilidad al inicio del estudio.

Este estudio también tiene algunas limitaciones. Faltaba información sobre la CVRS para 853 sujetos en la cohorte de la UAM y se desconoce su posible influencia en los resultados del estudio. También en ambas cohortes la dieta fue auto-reportada, lo cual puede resultar en algún sesgo de recuerdo o deseabilidad social y la consiguiente clasificación errónea no diferencial de la dieta. Esto y algunas inexactitudes en otras variables auto-reportadas podrían haber llevado a subestimar la asociación entre la dieta mediterránea y la CVRS. Además, en la cohorte UAM se registró el consumo de aceites

vegetales pero no de aceite de oliva, y el aceite de oliva se considera uno de los principales componentes de la dieta Mediterránea. Aunque es bien conocido que el aceite de oliva es con mucho, el aceite más utilizado en España.(200) Además, el SF-36 y el SF-12 son cuestionarios genéricos de CVRS, y no captan algunos aspectos de la salud percibida relacionada con la dieta, la capacidad de comer de forma independiente y comprar y cocinar la propia comida, o la palatabilidad de los alimentos (174, 201 , la capacidad de comer de forma independiente, la capacidad Para comprar y cocinar la propia comida, o la palatabilidad de los alimentos , 202). Otra limitación potencial, que se comparte con muchos estudios de cohortes, es la suposición no verificada de que el patrón dietético registrado al inicio del estudio se mantiene durante el seguimiento. De hecho las enfermedades incidentes podrían haber llevado a cambios en la dieta, por lo que los resultados podrían no ser enteramente debido a la dieta basal. Además, en ambas cohortes la duración del seguimiento ha sido relativamente corta (mediana de 3,5 años). Sin embargo, en los ensayos clínicos con la dieta Mediterránea, se observaron mejoras en los factores de riesgo cardiovascular y en la incidencia y mortalidad de la enfermedad después de unos meses de seguimiento.(203, 204) Por otra parte, podría ser necesario un seguimiento más prolongado para observar un efecto beneficioso de la dieta en la CVRS. Por último, debido a que la dieta Mediterránea forma parte de un estilo de vida general, no se puede descartar una cierta confusión residual. Además, mantener una buena salud durante todo el proceso de envejecimiento podría conducir a una mayor adherencia a una dieta Mediterránea. Así, a pesar del diseño longitudinal del estudio, los resultados observados podrían reflejar parcialmente la existencia de causalidad inversa.

En conclusión, aunque la dieta mediterránea se ha asociado con una menor mortalidad de los ancianos en algunos países mediterráneos, no parece estar asociada con una

mejora clínicamente relevante en la CVRS. Sin embargo, dado que algunos aspectos del impacto de la dieta en la CVRS pueden no haber sido capturados con los cuestionarios SF-36 y SF-12, se deben realizar más investigaciones sobre la asociación entre el consumo dietético y otros aspectos de la CVRS de los ancianos, no capturados en los cuestionarios utilizados hasta ahora.

7 Conclusiones

7.1 Conclusión objetivo 1

Hay una elevada proporción de adultos españoles con síndrome metabólico. Si no se controla la epidemia de obesidad y se mejoran los estilos de vida mediante estrategias clínicas y de salud pública, la alta frecuencia de ambos síndromes puede amenazar los logros alcanzados en las últimas décadas en el control de la enfermedad coronaria en España. Un tercio de los pacientes con síndrome metabólico premórbido no recibieron consejo sanitario para mejorar sus estilos de vida; entre los que recibieron consejo, el seguimiento fue bajo, especialmente para perder peso. Por ello, es necesario mejorar la intervención sobre los estilos de vida de los pacientes con síndrome metabólico en atención primaria de salud.

7.2 Conclusión objetivo 2

El síndrome metabólico y la resistencia a la insulina se asocian con mayor riesgo de síndrome de fragilidad en ancianos. Este resultado aumenta el espectro de las consecuencias nocivas del síndrome metabólico y tiene importantes implicaciones prácticas. Futuras investigaciones debe establecer los mecanismos específicos de la asociación entre síndrome metabólico y fragilidad, y examinar el papel de la composición corporal (distribución de la grasa) en esta asociación.

7.3 Conclusión objetivo 3

Un mayor número de hábitos de vida saludables se asocia progresivamente a menor riesgo de la fragilidad y discapacidad en adultos mayores. Dichos estilos de vida saludable incluyen no fumar, dieta mediterránea, la inactividad física, evitar el sedentarismo, dormir de 7 a 8 horas al día, y la interacción social. Futuros ensayos clínicos deben evaluar la eficacia de intervenciones conjuntas sobre varios estilos de

vida en la prevención de la fragilidad y discapacidad, y si ello produce mayores beneficios que los esperados por la intervención sobre cada uno de ellos por separado.

7.4 Conclusión objetivo 4

Aunque la dieta mediterránea se asocia a menor mortalidad de los ancianos, no parece estar asociada con una mejora clínicamente relevante en la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, dado que el impacto de la dieta sobre algunos aspectos de la calidad de vida pueden no haber sido capturados con los cuestionarios usados en este estudio (SF-36 y SF-12), futuras investigaciones deben utilizar cuestionarios que valoren específicamente la calidad de vida relacionada con la dieta, incluyendo la palatabilidad de los alimentos y el disfrute de la comida, y la capacidad para comprar, cocinar y comer los alimentos de forma independiente.

8 Referencias

1. Suzman R, Beard JR, Boerma T, Chatterji S. Health in an ageing world--what do we know? *Lancet* 2015;385(9967):484-6.
2. Organization WH. World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization 2015.
3. Eurostat. Population Structure and Ageing. In; 2015.
4. Abellán A, Ayala A, Pujol R. Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos (48 p.). Madrid, Informes Envejecimiento en red 2017(15).
5. Freedman VA, Schoeni RF, Martin LG, Cornman JC. Chronic conditions and the decline in late-life disability. *Demography* 2007;44(3):459-477.
6. Banerjee S. Multimorbidity--older adults need health care that can count past one. *Lancet* 2015;385(9968):587-9.
7. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008;8:221.
8. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005;3(3):223-8.
9. World Health Organization. The global report on falls prevention in older age: World Health Organization; 2008.
10. Fries JF. MEasuring and monitoring success in compressing morbidity. *Annals of Internal Medicine* 2003;139(5_Part_2):455-459.
11. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet* 2015;385(9967):540-8.
12. Sagardui-Villamor J, Guallar-Castillon P, Garcia-Ferruelo M, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Trends in disability and disability-free life expectancy among elderly people in Spain: 1986-1999. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(8):1028-34.

13. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice* 2014;2014:21.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112(17):2735-2752.
15. Simmons R, Alberti K, Gale E, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53(4):600-605.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
17. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
18. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(7):635-643.
19. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56(14):1113-1132.
20. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Current hypertension reports* 2012;14(2):152-159.
21. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of medical research* 2005;36(3):232-240.

22. Laclaustra Gimeno M, Bergua Martínez C, Pascual Calleja I, Casasnovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Revista Española de Cardiología* 2005;5(Supl.D):3-10.
23. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *obesity reviews* 2015;16(1):1-12.
24. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways. *Hypertension* 2012;59(5):1069-1078.
25. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the metabolic syndrome. *American Journal of the Medical Sciences* 2005;330(6):303-310.
26. Van Kan GA, Rolland Y, Bergman H, Morley J, Kritchevsky S, Vellas B. The IANA Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *The journal of nutrition, health & aging* 2008;12(1):29-37.
27. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56.
28. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis J, Rizzoli R, Sayer A, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporosis International* 2012;23(7):1839-1848.
29. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. The frailty operative definition-consensus conference project. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2013;68(1):62-67.
30. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet* 2013;381(9868):752-762.

31. Morley JE, Perry HM, Miller DK. Editorial: Something about frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2002;57(11):M698-M704.
32. De Lepeleire J, Iliffe S, Mann E, Degryse JM. Frailty: an emerging concept for general practice. *Br J Gen Pract* 2009;59(562):e177-e182.
33. Pialoux T, Goyard J, Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: a systematic review. *Geriatrics & gerontology international* 2012;12(2):189-197.
34. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(6):392-7.
35. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in geriatric medicine* 2011;27(1):17-26.
36. García-García FJ, Zugasti JLL, Manas LR. Fragilidad: un fenotipo en revisión. *Gaceta Sanitaria* 2011;25:51-58.
37. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16(7):601-608.
38. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60(8):1478-1486.
39. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2004;59(3):M255-M263.
40. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres M, De Los Angeles de la Torre Lanza M, Escribano Aparicio M, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. *The Toledo Study for Healthy Aging. The journal of nutrition, health & aging* 2011;15(10):852-856.

41. Alvarado BE, Zunzunegui M-V, Béland F, Bamvita J-M. Life Course Social and Health Conditions Linked to Frailty in Latin American Older Men and Women. *The Journals of Gerontology: Series A* 2008;63(12):1399-1406.
42. World Health Organization. World report on disability. 2011.
43. Graciani A, Banegas JR, López-García E, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of disability and associated social and health-related factors among the elderly in Spain: a population-based study. *Maturitas* 2004;48(4):381-392.
44. Ettinger WH, Fried LP, Harris T, Shemanski L, Schulz R, Robbins J, et al. Self-Reported Causes of Physical Disability in Older People: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1994;42(10):1035-1044.
45. Andersson M, De Benoist B, Darnton-Hill I, Delange F. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem: World Health Organization Geneva; 2007.
46. WHO. Risk factors In. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/en/index.html 2011; 2011b. .
47. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367(9524):1747-57.
48. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. Retrieved from Public Health Agency of Canada; 1974.
49. Loefer M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012;55(3):163-70.
50. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2008;5(1):e12.

51. Martinez-Gomez D, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Combined impact of traditional and non-traditional health behaviors on mortality: a national prospective cohort study in Spanish older adults. *BMC Med* 2013;11:47.
52. Bayan-Bravo A, Perez-Tasigchana RF, Sayon-Orea C, Martinez-Gomez D, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, et al. Combined Impact of Traditional and Non-Traditional Healthy Behaviors on Health-Related Quality of Life: A Prospective Study in Older Adults. 2017;12(1):e0170513.
53. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014: World Health Organization; 2014.
54. Plassman BL, Williams JW, Jr., Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153(3):182-93.
55. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010;7(7):e1000316.
56. Sabia S, Singh-Manoux A, Hagger-Johnson G, Cambois E, Brunner EJ, Kivimaki M. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging. *Canadian Medical Association Journal* 2012;184(18):1985-1992.
57. Lafortune L, Martin S, Kelly S, Kuhn I, Remes O, Cowan A, et al. Behavioural Risk Factors in Mid-Life Associated with Successful Ageing, Disability, Dementia and Frailty in Later Life: A Rapid Systematic Review. *PloS one* 2016;11(2):e0144405.
58. Romero M, Vivas-Consuelo D, Alvis-Guzman N. Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation? *SpringerPlus* 2013;2(1):664.
59. Guyatt GH. Measurement of health-related quality of life in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22(4):A185-A191.

60. Murray CJ, Salomon JA, Mathers C. A critical examination of summary measures of population health. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78(8):981-994.
61. Faubel R, Lopez-Garcia E, Guallar-Castillón P, Balboa-Castillo T, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, et al. Sleep duration and health-related quality of life among older adults: a population-based cohort in Spain. *Sleep* 2009;32(8):1059-1068.
62. Kaplan MS, Berthelot J-M, Feeny D, McFarland BH, Khan S, Orpana H. The predictive validity of health-related quality of life measures: mortality in a longitudinal population-based study. *Quality of Life Research* 2007;16(9):1539-1546.
63. Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Lopez-Garcia E, Jimenez FJ, et al. Changes in body weight and health-related quality-of-life in the older adult population. *Int.J.Obes.(Lond)* 2005;29(11):1385-1391.
64. Livingston G WV, Manela M, Rosser R, Katona C,. Quality of life in older people. *Aging & Mental Health* 1998;2(1):20-23.
65. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med.Clin.(Barc.)* 2008;130(19):726-735.
66. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetologica* 2012;49(2):89-95.
67. Fernández-Bergés D, de León AC, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada ya la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología* 2012;65(3):241-248.
68. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the di@ bet. es study. *Acta diabetologica* 2013;50(4):615-623.

69. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2011;64(10):876-882.
70. Gutiérrez-Fisac J, Guallar-Castillón P, León-Muñoz L, Graciani A, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obesity reviews* 2012;13(4):388-392.
71. Navarro-Vidal B, Banegas JR, Leon-Munoz LM, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A. Achievement of cardiometabolic goals among diabetic patients in Spain. A nationwide population-based study. *PLoS One* 2013;8(4):e61549.
72. Banegas JR, Graciani A, Juan J, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain. *Hypertension* 2012:HYPERTENSIONAHA. 112.193078.
73. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Revista Española de Cardiología* 2012;65(6):551-558.
74. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public health nutrition* 2003;6(04):407-413.
75. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. Foods. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S91-9.
76. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. II. Nutrients. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S100-9.

77. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Objetivos nutricionales intermedios y a largo plazo para la población española [citado 21 Jul 2013]. In. <http://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia-documento/20>.
78. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2008;108(2):257-265.
79. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of nutrition* 2011;141(6):1140-1145.
80. Stata Corp, College Station: Stata Press. Release 11. Stata survey data reference manual. 2009.
81. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of diabetes* 2010;2(3):180-193.
82. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama* 2010;303(3):235-241.
83. Salcedo V, Gutiérrez-Fisac J, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Trends in overweight and misperceived overweight in Spain from 1987 to 2007. *International Journal of Obesity* 2010;34(12):1759-1765.
84. Roskam A-JR, Kunst AE, Van Oyen H, Demarest S, Klumbiene J, Regidor E, et al. Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *International journal of epidemiology* 2010;39(2):392-404.
85. McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiologic reviews* 2007;29(1):29-48.

86. Gutiérrez-Fisac J, Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas J, del Rey Calero J. Determinants of geographical variations in body mass index (BMI) and obesity in Spain. *International Journal of Obesity* 1999;23(4):342-347.
87. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JB, Gutiérrez-Fisac J, Calero JDR. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *European heart journal* 2000;21(22):1841-1852.
88. Rodriguez Artalejo F, Banegas JR, Garcia Colmenero C, del Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol* 1996;25(6):1196-201.
89. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *European heart journal* 2011;32(17):2143-2152.
90. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012;379(9833):2252-2261.
91. Aromaa A, Koponen P, Tafforeau J, Vermeire C. Evaluation of Health Interview Surveys and Health Examination Surveys in the European Union. *Eur J Public Health* 2003;13(3 Suppl):67-72.
92. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España de 2009. [citado 21 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do>.
93. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(12):1079-85.
94. Cesari M, Prince M, Thiyagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: An Emerging Public Health Priority. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(3):188-92.

95. Rodriguez-Artalejo F, Rodriguez-Manas L. The frailty syndrome in the public health agenda. *J Epidemiol Community Health* 2014;68(8):703-4.
96. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Manas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4):275-85.
97. Garcia-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Manas L, Rodriguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(9):748-54.
98. Guallar-Castillon P, Perez RF, Lopez Garcia E, Leon-Munoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(5):367-73.
99. Viscogliosi G. The Metabolic Syndrome: A Risk Factor for the Frailty Syndrome? *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(4):364-6.
100. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167(7):635-41.
101. Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(12):899-903.
102. Guallar-Castillon P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, Sala-Vila A, Ariza Astolfi MJ, Sarrion Pelous MD, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS.One.* 2014;9(1):e86074.
103. Pols MA, Peeters PH, Ocke MC, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB, Collette HJ. Estimation of reproducibility and relative validity of the questions included in the EPIC Physical Activity Questionnaire. *Int.J.Epidemiol.* 1997;26 Suppl 1:S181-S189.

104. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
105. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K, et al. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of kashiwa cohort study. *PLoS One* 2014;9(11):e112718.
106. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H, et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(11):933-9.
107. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006;18(5):969-74.
108. Abbatecola AM, Ferrucci L, Marfella R, Paolisso G. Insulin resistance and cognitive decline may be common soil for frailty syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167(19):2145-6.
109. Goulet ED, Hassaine A, Dionne IJ, Gaudreau P, Khalil A, Fulop T, et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp Gerontol* 2009;44(11):740-4.
110. Abbatecola AM, Ferrucci L, Ceda G, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Insulin resistance and muscle strength in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(10):1278-82.
111. Bastos-Barbosa RG, Ferriolli E, Coelho EB, Moriguti JC, Nobre F, Lima NK. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2012;25(11):1156-61.
112. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(4):377-81.

113. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J Nutr Health Aging* 2011;15(10):857-62.
114. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, Cryer J, Papacosta AO, et al. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart* 2014.
115. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006;80(3):219-27.
116. Park M, Buchman AS, Lim AS, Leurgans SE, Bennett DA. Sleep complaints and incident disability in a community-based cohort study of older persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22(7):718-26.
117. Sur G, Floca E, Kudor-Szabadi L, Sur ML, Sur D, Samasca G. The relevance of inflammatory markers in metabolic syndrome. *Maedica (Buchar)* 2014;9(1):15-8.
118. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol* (1985) 2007;103(1):17-20.
119. Kahn R. Metabolic syndrome--what is the clinical usefulness? *Lancet* 2008;371(9628):1892-3.
120. Lafortune G, Balestat G. Trends in Severe Disability Among Elderly People: Assessing the evidence in 12 oecd countries and the future implication: OECD Publishing; 2007.
121. Jagger C, Matthews FE, Wohland P, Fouweather T, Stephan BC, Robinson L, et al. A comparison of health expectancies over two decades in England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2016;387(10020):779-86.
122. Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(1):92-100.

123. Seeman TE, Merkin SS, Crimmins EM, Karlamangla AS. Disability trends among older Americans: National Health And Nutrition Examination Surveys, 1988-1994 and 1999-2004. *Am J Public Health* 2010;100(1):100-7.
124. Depp CA, Jeste DV. Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006;14(1):6-20.
125. Michel J-P, Dreux C, Vacheron A. Healthy ageing: evidence that improvement is possible at every age. *European Geriatric Medicine* 2016;7(4):298-305.
126. Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Low-risk lifestyle behaviors and all-cause mortality: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study. *Am J Public Health* 2011;101(10):1922-9.
127. Leon-Munoz LM, Garcia-Esquinas E, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC Med* 2015;13:11.
128. Klijs B, Mackenbach JP, Kunst AE. Obesity, smoking, alcohol consumption and years lived with disability: a Sullivan life table approach. *BMC Public Health* 2011;11:378.
129. Hirsch CH, Diehr P, Newman AB, Gerrior SA, Pratt C, Lebowitz MD, et al. Physical activity and years of healthy life in older adults: results from the cardiovascular health study. *J Aging Phys Act* 2010;18(3):313-34.
130. Poli S, Cella A, Puntoni M, Musacchio C, Pomata M, Torriglia D, et al. Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects. *Aging Clinical and Experimental Research* 2016:1-8.
131. Song J, Lindquist LA, Chang RW, Semanik PA, Ehrlich-Jones LS, Lee J, et al. Sedentary behavior as a risk factor for physical frailty independent of moderate activity: results from the Osteoarthritis Initiative. *American journal of public health* 2015;105(7):1439-1445.

132. Dunlop DD, Song J, Arntson EK, Semanik PA, Lee J, Chang RW, et al. Sedentary time in US older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *Journal of physical activity & health* 2015;12(1):93.
133. da Silva AA, de Mello RGB, Schaan CW, Fuchs FD, Redline S, Fuchs SC. Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ open* 2016;6(2):e008119.
134. Soler-Vila H, García-Esquinas E, León-Muñoz LM, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Contribution of health behaviours and clinical factors to socioeconomic differences in frailty among older adults. *Journal of epidemiology and community health* 2016;70(4):354-360.
135. Guallar-Castillon P, Santa-Olalla Peralta P, Banegas JR, Lopez E, Rodriguez-Artalejo F. [Physical activity and quality of life in older adults in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2004;123(16):606-10.
136. Balboa-Castillo T, Leon-Munoz LM, Graciani A, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P. Longitudinal association of physical activity and sedentary behavior during leisure time with health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:47.
137. Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(5):412-9.
138. Guallar-Castillón P, Sagardui-Villamor J, Banegas JR, Graciani A, Fornés NS, García EL, et al. Waist circumference as a predictor of disability among older adults. *Obesity* 2007;15(1):233-233.
139. Lawton M, Brody E. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research* 1970;19(3):278.
140. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama* 1963;185(12):914-919.

141. Forsén L, Loland NW, Vuillemin A, Chinapaw MJ, van Poppel MN, Mokkink LB, et al. Self-administered physical activity questionnaires for the elderly. *Sports Medicine* 2010;40(7):601-623.
142. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103(12):1808-16.
143. Mesas AE, Lopez-Garcia E, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. Sleep duration and mortality according to health status in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(10):1870-7.
144. Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Gañán LD, Banegas JB, Urduñigo PL, Cabrera RH. Consumption of alcoholic beverages and subjective health in Spain. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001;55(9):648-652.
145. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obesity research* 2004;12(4):710-715.
146. Ostbye T, Taylor DH, Jung SH. A longitudinal study of the effects of tobacco smoking and other modifiable risk factors on ill health in middle-aged and old Americans: results from the Health and Retirement Study and Asset and Health Dynamics among the Oldest Old survey. *Prev Med* 2002;34(3):334-45.
147. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Smoking as a predictor of frailty: a systematic review. *BMC geriatrics* 2015;15(1):1.
148. Kenfield SA, Wei EK, Rosner BA, Glynn RJ, Stampfer MJ, Colditz GA. Burden of smoking on cause-specific mortality: application to the Nurses' Health Study. *Tobacco control* 2010;19(3):248-254.
149. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, for the Million Women Study C. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381(9861):133-141.

150. Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life in Two Cohorts of Community-Dwelling Older Adults. *PLoS ONE* 2016;11(3):e0151596.
151. Kim J, Lee Y, Lee SY, Kim YO, Chung YS, Park SB. Dietary patterns and functional disability in older Korean adults. *Maturitas* 2013;76(2):160-4.
152. Feart C, Peres K, Samieri C, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet and onset of disability in older persons. *Eur J Epidemiol* 2011;26(9):747-56.
153. Landi F, Abbatecola AM, Provinciali M, Corsonello A, Bustacchini S, Manigrasso L, et al. Moving against frailty: does physical activity matter? *Biogerontology* 2010;11(5):537-545.
154. Malmberg JJ, Miilunpalo SI, Pasanen ME, Vuori IM, Oja P. Associations of leisure-time physical activity with mobility difficulties among middle-aged and older adults. *J Aging Phys Act* 2006;14(2):133-53.
155. Patel KV, Coppin AK, Manini TM, Lauretani F, Bandinelli S, Ferrucci L, et al. Midlife physical activity and mobility in older age: The InCHIANTI study. *Am J Prev Med* 2006;31(3):217-24.
156. Miller ME, Rejeski WJ, Reboussin BA, Have TR, Ettinger WH. Physical activity, functional limitations, and disability in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48(10):1264-1272.
157. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Chan D, Kwok T, Woo J, et al. Long sleep duration is associated with higher mortality in older people independent of frailty: a 5-year cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(9):649-54.
158. Grandner MA, Patel NP. From sleep duration to mortality: implications of meta-analysis and future directions. *Journal of sleep research* 2009;18(2):145-147.

159. Chien MY, Chen HC. Poor sleep quality is independently associated with physical disability in older adults. *J Clin Sleep Med* 2015;11(3):225-32.
160. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(2):123-32.
161. Christensen U, Stovring N, Schultz-Larsen K, Schroll M, Avlund K. Functional ability at age 75: is there an impact of physical inactivity from middle age to early old age? *Scand J Med Sci Sports* 2006;16(4):245-51.
162. Etman A, Kamphuis CB, van der Cammen TJ, Burdorf A, van Lenthe FJ. Do lifestyle, health and social participation mediate educational inequalities in frailty worsening? *Eur J Public Health* 2015;25(2):345-50.
163. McLaughlin D, Leung J, Pachana N, Flicker L, Hankey G, Dobson A. Social support and subsequent disability: it is not the size of your network that counts. *Age Ageing* 2012;41(5):674-7.
164. Liao WC, Li CR, Lin YC, Wang CC, Chen YJ, Yen CH, et al. Healthy behaviors and onset of functional disability in older adults: results of a national longitudinal study. *Journal of the American geriatrics society* 2011;59(2):200-206.
165. Artaud F, Dugravot A, Sabia S, Singh-Manoux A, Tzourio C, Elbaz A. Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. 2013.
166. May AM, Struijk EA, Fransen HP, Onland-Moret NC, de Wit GA, Boer JM, et al. The impact of a healthy lifestyle on Disability-Adjusted Life Years: a prospective cohort study. *BMC Med* 2015;13:39.
167. Kelaiditi E, van Kan GA, Cesari M. Frailty: role of nutrition and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(1):32-9.

168. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7498):991.
169. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292(12):1433-1439.
170. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjønneland A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur.J Epidemiol* 2007;22(12):871-881.
171. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2013;1-14.
172. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra ML, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch.Gen.Psychiatry* 2009;66(10):1090-1098.
173. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2013;67(1):75-82.
174. Amarantos E, Martinez A, Dwyer J. Nutrition and quality of life in older adults. *The Journals of Gerontology series A: Biological sciences and Medical sciences* 2001;56(suppl 2):54-64.
175. Plaisted CS, Lin PH, Ard JD, McClure ML, Svetkey LP. The effects of dietary patterns on quality of life: a substudy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J.Am.Diet.Assoc.* 1999;99(8 Suppl):S84-S89.

176. Munoz MA, Fito M, Marrugat J, Covas MI, Schroder H. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br.J.Nutr.* 2009;101(12):1821-1827.
177. Henriquez SP, Ruano C, de IJ, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2012;66(3):360-368.
178. Bonaccio M, di CA, Bonanni A, Costanzo S, de LF, Pounis G, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open.* 2013;3(8).
179. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, JJ dIC-T, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J.Hypertens.* 2002;20(11):2157-2164.
180. Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Mediterranean Diet and Risk of Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *J.Am.Med.Dir.Assoc.* 2014.
181. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int.J.Epidemiol.* 1993;22(3):512-519.
182. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. III. Biochemical markers. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int.J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S110-S117.
183. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(26):2599-2608.

184. Alonso J. Manual de puntuación de la versión española del cuestionario de salud SF-36. Barcelona: Unitat de recerca en serveis sanitaris. Institut Municipal d'Investigació Mèdica; 2000.
185. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med.Clin.(Barc.)* 1995;104(20):771-776.
186. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med.Clin.(Barc.)* 1998;111(11):410-416.
187. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med.Care* 1996;34(3):220-233.
188. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. [Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population]. *Med.Clin.(Barc.)* 2012;139(14):613-625.
189. Lopez-Garcia E, Banegas JR, Graciani Perez-Regadera A, Gutierrez-Fisac JL, Alonso J, Rodriguez-Artalejo F. [Population-based reference values for the Spanish version of the SF-36 Health Survey in the elderly]. *Med.Clin.(Barc.)* 2003;120(15):568-573.
190. Balboa-Castillo T, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Physical activity and mortality related to obesity and functional status in older adults in Spain. *Am.J Prev.Med* 2011;40(1):39-46.
191. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-2284.
192. Schiepers OJ, de Groot RH, Jolles J, van Boxtel MP. Fish consumption, not fatty acid status, is related to quality of life in a healthy population. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* 2010;83(1):31-35.

193. Wardle J, Rogers P, Judd P, Taylor MA, Rapoport L, Green M, et al. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am.J Med* 2000;108(7):547-553.
194. Sorensen M, Anderssen S, Hjerman I, Holme I, Ursin H. The effect of exercise and diet on mental health and quality of life in middle-aged individuals with elevated risk factors for cardiovascular disease. *J Sports Sci.* 1999;17(5):369-377.
195. Hislop TG, Bajdik CD, Balneaves LG, Holmes A, Chan S, Wu E, et al. Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-carbohydrate dietary trial for more than 5 years. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(15):2311-2317.
196. Silvers KM, Scott KM. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr.* 2002;5(3):427-431.
197. Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, et al. Fruit and vegetable consumption and self-reported functional health in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk): a population-based cross-sectional study. *Public Health Nutr.* 2007;10(1):34-41.
198. Poulouse SM, Miller MG, Shukitt-Hale B. Role of walnuts in maintaining brain health with age. *J.Nutr.* 2014;144(4 Suppl):561S-566S.
199. Lopez-Garcia E, Leon-Munoz L, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. Habitual Yogurt Consumption and Health-Related Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *J Acad.Nutr.Diet.* 2014.
200. Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E, Leon-Munoz LM, Amiano P, Ardanaz E, et al. Consumption of fried foods and risk of coronary heart disease: Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *BMJ* 2012;344:e363.
201. Grunert KG, Dean M, Raats MM, Nielsen NA, Lumbers M. A measure of satisfaction with food-related life. *Appetite* 2007;49(2):486-493.

202. Dean M, Grunert KG, Raats MM, Nielsen NA, Lumbers M. The impact of personal resources and their goal relevance on satisfaction with food-related life among the elderly. *Appetite* 2008;50(2-3):308-315.
203. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N.Engl.J.Med.* 2013;368(14):1279-1290.
204. Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch.Intern.Med* 2007;167(11):1195-1203.

9.1 Resumen objetivo 1

Introducción y objetivos: Pocos estudios en España han descrito la distribución del síndrome metabólico según la definición armonizada, y del síndrome metabólico premórbido, que es el síndrome metabólico sin diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular. Además, se desconoce la distribución por comunidades autónomas y su manejo clínico. Este trabajo examina la distribución y el manejo clínico de ambos síndromes en España.

Métodos: Estudio transversal realizado de 2008 a 2010 sobre 11.149 personas representativas de la población española de 18 o más años. La información se obtuvo mediante examen físico estandarizado y las determinaciones analíticas se hicieron en un laboratorio central.

Resultados: La prevalencia (intervalo de confianza del 95%) de síndrome metabólico fue del 22,7% (21,7-23,7) y la del premórbido, el 16,9% (16,0-17,8). La frecuencia de ambos síndromes aumentó con la edad y fue mayor en varones que en mujeres hasta los 65 años; a partir de esa edad, fue mayor entre las mujeres. Las comunidades del sur de España y las insulares fueron las de mayor prevalencia de ambos síndromes, y en algún caso resultó el doble que la de la comunidad de menor prevalencia. Aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome metabólico premórbido declararon no recibir consejo sanitario para mejorar sus estilos de vida; entre los que recibieron consejo, el seguimiento fue bajo, especialmente para perder peso (31,9%) y reducir la sal (38,3%).

Conclusiones: La prevalencia de síndrome metabólico es elevada en España. Hay importantes diferencias geográficas en su distribución y sustanciales oportunidades de mejora del manejo clínico del síndrome metabólico premórbido.

9.2 Resumen objetivo 2

Introducción y objetivos: La diabetes aumenta el riesgo de fragilidad que es una causa principal de discapacidad y mortalidad prematura en las personas mayores. El síndrome metabólico (SM) y la resistencia a la insulina (RI) son fuertes factores de riesgo para la diabetes y podrían, por lo tanto, conducir a la fragilidad. Sin embargo, la asociación entre SM o RI y fragilidad apenas ha sido investigada.

Métodos: Los datos se obtuvieron de una cohorte de 1.499 personas no institucionalizadas de 60 y más años de edad, que estaban libres de diabetes en 2008-10 y fueron seguidos durante 3,5 años. Al inicio del estudio, se determinó el SM de acuerdo con la definición armonizada, y la RI con el Homoeostatic Model Assessment for IR (HOMA-IR). La fragilidad se definió como tener tres o más de los criterios de Fried: fatiga, baja actividad física, baja velocidad de la marcha, pérdida de peso no intencional, y poca fuerza de prensión. Los análisis estadísticos se realizaron con regresión logística y se ajustaron para los principales factores de confusión.

Resultados: En 2012, se identificaron 84 casos de fragilidad de incidentes. En comparación con los sujetos sin SM, los que tenían SM mostraron mayor riesgo de fragilidad (odds ratio [OR]: 1,85; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,12-3,05). La asociación persistió después de un ajuste adicional para el fibrinógeno y la proteína C reactiva. Cuando se consideraron individualmente los criterios de fragilidad, el que mostró una asociación más fuerte con SM fue la poca fuerza de prensión (OR: 1,67; IC del 95%: 1,25-2,21). Los valores más altos de HOMA-IR también se asociaron con mayor riesgo de fragilidad.

Conclusión: El SM y la RI se asociaron con mayor riesgo de fragilidad. Este trabajo amplía el espectro de las consecuencias nocivas del SM y sugiere que la prevención o el control del SM pueden servir para retrasar la fragilidad.

9.3 Resumen objetivo 3

Objetivo: Hay evidencia de que varios hábitos de vida saludables (HS) se relacionan individualmente con menor riesgo de fragilidad y discapacidad en adultos mayores. No obstante, el impacto combinado de varios HS no ha sido suficientemente estudiado. Por ello, se ha examinado prospectivamente el impacto conjunto de tres HS tradicionales (no fumar, actividad física y dieta saludable) y tres HS no tradicionales (duración adecuada del sueño, ausencia de sedentarismo, e interacción social) sobre el riesgo de fragilidad y de discapacidad.

Métodos: Cohorte representativa de la población española, formada por 4008 sujetos de 60 y más años de edad que se reclutaron en 2000 /2001 y se siguieron a corto plazo (hasta 2003) y a largo plazo (hasta 2009). Al inicio del estudio, se obtuvo información sobre los siguientes HS: no fumar o haberlo dejado hace más de 15 años, ser activo físicamente, adherencia \geq mediana de un patrón dietético saludable de tipo mediterráneo, dormir de 7 a 8 horas /día (h/d), permanecer <8 h/d sentado y tener contacto con amigos a diario.

Durante los seguimientos se evaluó la incidencia de fragilidad, limitación para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), restricción de las actividades diarias (RAD), restricción para la movilidad, y limitación en las actividades de autocuidado. Las asociaciones se resumieron con odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza (IC) 95%, obtenidos por regresión logística multivariante.

Resultados: En el primer seguimiento (2001-2003) y en el segundo seguimiento (2001-2009), la actividad física fue el HS tradicional que se asoció con menor riesgo de fragilidad y discapacidad. Entre los HS no tradicionales, dormir 7-8 h/d fue el que mostró una asociación protectora más fuerte con los eventos de resultado en el seguimiento de 2001-2003, mientras que permanecer sentado menos de <8 h/d también mostró una asociación protectora en el seguimiento 2001-2009. En el seguimiento 2001-2003 y en comparación con las personas con $\leq n$ el , las que tuvieron 5 HS mostraron menor riesgo de fragilidad (OR: 0.63; IC 95%: 0.31-1.24), de limitaciollen AIVD (OR: 0.57; IC 95%: 0.35-0.93), RAD (OR: 0.41; IC 95%: 0.24-0.68), restricci0.41; cidad si los comparamos IC 95%: 0.21-0.72), y de limitaciestricci0.41; cidad si los comparamos con aquellIC 95%: 0.24-0.79). Los resultados fueron similares en el seguimiento 2001-2009.

Conclusiones: En adultos mayores, algunos HS tradicionales y no tradicionales pueden reducir sustancialmente el riesgo de fragilidad y discapacidad, a corto y a largo plazo.

9.4 Resumen objetivo 4

Introducción y objetivos: En los adultos mayores, la dieta mediterránea se asocia con menor riesgo de enfermedades crónicas, pero su asociación con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es aún incierta. Este estudio evaluó la asociación entre la dieta mediterránea y la CVRS en dos cohortes prospectivas de personas de 60 y más años de edad en España.

Métodos: La cohorte UAM (n=2376) se estableció en 2000/2001 y se siguió hasta el año 2003. Al inicio de estudio, se recogió información sobre dieta con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, que se utilizó para desarrollar un índice de dieta mediterránea de 8 ítems (PDM-UAM). La cohorte Seniors-ENRICA (n= 1911) fue reclutada

en 2008/2010 y seguida hasta 2012. Al inicio del estudio, se utilizó una historia dietética para obtener el consumo de alimentos. La adherencia a la dieta mediterránea se midió con la escala PREDIMED y la de Trichopoulou (SDM). La CVRS se evaluó al inicio y al final del seguimiento con los sumarios físico y mental del cuestionario SF-36 en la cohorte -UAM y del cuestionario SF-12v.2 en la cohorte Seniors -ENRICA. Los análisis se realizaron con regresión lineal, ajustado por los principales factores de confusión, incluyendo la CVRS de al inicio del estudio.

Resultados: En la cohorte UAM no se encontró asociación del PDM-UAM con los sumarios físico y mental de la CVRS. En la cohorte Seniors-ENRICA, una mayor puntuación PREDIMED se asoció con un sumario físico ligeramente mejor; cuando se comparó con el tercil más bajo de la puntuación PREDIMED, el coeficiente beta (intervalo de confianza del 95%) del sumario físico fue 0,55 (-0,48 a 1,59) en el segundo tercil del PREDIMED y 1,34 (0,21 a 2,47) en el tercil superior. Sin embargo, la puntuación PREDIMED no se asoció significativamente con una mejor puntuación en el sumario mental de la CVRS. El SDM no mostró una asociación con la CVRS en sus dimensiones física ó mental.

Conclusiones: No se encontró una asociación clínicamente relevante entre la dieta mediterránea y la CVRS en adultos mayores en España.

Original article

Magnitude and Management of Metabolic Syndrome in Spain in 2008-2010: The ENRICA Study



Pilar Guallar-Castillón,^a Raúl Francisco Pérez,^a Esther López García,^a Luz M. León-Muñoz,^a M. Teresa Aguilera,^b Auxiliadora Graciani,^a Juan Luis Gutiérrez-Fisac,^a José R. Banegas,^a and Fernando Rodríguez-Artalejo^{a,*}

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPaz, CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain

^b Departamento Médico, Sanofi-Aventis, Barcelona, Spain

Article history:

Received 28 May 2013

Accepted 9 August 2013

Available online 14 January 2014

Keywords:

Metabolic syndrome

Cardiovascular disease

Diabetes mellitus

Hypertension

Abdominal obesity

ABSTRACT

Introduction and objectives: Few studies in Spain have reported the distribution of metabolic syndrome using the harmonized definition and that of premorbid metabolic syndrome, which consists of metabolic syndrome without diabetes mellitus or cardiovascular disease. Moreover, their regional distributions and clinical management are unknown. The present study examined the distributions and clinical management of both syndromes in Spain.

Methods: This cross-sectional study was performed from 2008 to 2010 in 11 149 representative individuals of the Spanish population aged 18 years or older. Data were obtained through standardized physical examination, and analytical measurements were done in a central laboratory.

Results: The prevalences (95% confidence interval) of metabolic syndrome and premorbid metabolic syndrome were 22.7% (21.7%-23.7%) and 16.9% (16.0%-17.8%), respectively. The frequency of both syndromes increased with age and was higher in men than in women up to 65 years; above this age, the frequency was higher in women. The communities of the south of Spain and the Balearic and Canary islands had the highest prevalence of both syndromes, in some regions reaching double that of the community with the lowest prevalence. About one third of patients with premorbid metabolic syndrome reported that they had not received health recommendations to improve their lifestyles; of those that did receive advice, adherence was low, particularly for reducing weight (31.9%) and salt intake (38.3%).

Conclusions: The prevalence of metabolic syndrome is high in Spain and considerable geographical differences exist in its distribution. There is substantial room for improvement in the clinical management of premorbid metabolic syndrome.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA

RESUMEN

Introducción y objetivos: Pocos estudios en España han descrito la distribución del síndrome metabólico según la definición armonizada, y del síndrome metabólico premórbido, que es el síndrome metabólico sin diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular. Además, se desconoce la distribución por comunidades autónomas y su manejo clínico. Este trabajo examina la distribución y el manejo clínico de ambos síndromes en España.

Métodos: Estudio transversal realizado de 2008 a 2010 sobre 11.149 personas representativas de la población española de 18 o más años. La información se obtuvo mediante examen físico estandarizado y las determinaciones analíticas se hicieron en un laboratorio central.

Resultados: La prevalencia (intervalo de confianza del 95%) de síndrome metabólico fue del 22,7% (21,7-23,7) y la del premórbido, el 16,9% (16,0-17,8). La frecuencia de ambos síndromes aumentó con la edad y fue mayor en varones que en mujeres hasta los 65 años; a partir de esa edad, fue mayor entre las mujeres. Las comunidades del sur de España y las insulares fueron las de mayor prevalencia de ambos síndromes, y en algún caso resultó el doble que la de la comunidad de menor prevalencia. Aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome metabólico premórbido declararon no recibir consejo sanitario para mejorar sus estilos de vida; entre los que recibieron consejo, el seguimiento fue bajo, especialmente para perder peso (31,9%) y reducir la sal (38,3%).

Palabras clave:

Síndrome metabólico

Enfermedad cardiovascular

Diabetes mellitus

Hipertensión

Obesidad abdominal

* Corresponding author: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Arzobispo Morcillo 2, 28029 Madrid, Spain.

E-mail address: fernando.artalejo@uam.es (F. Rodríguez-Artalejo).

Conclusiones: La prevalencia de síndrome metabólico es elevada en España. Hay importantes diferencias geográficas en su distribución y sustanciales oportunidades de mejora del manejo clínico del síndrome metabólico premórbido.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

CVD: cardiovascular disease
MS: metabolic syndrome
PMS: premorbid metabolic syndrome
RF: risk factor

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) consists of the aggregation of various cardiometabolic risk factors (RFs), such as abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, and high blood pressure and blood glucose.¹ Individuals with MS are at an increased risk of diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease (CVD).^{1,2} Although the very existence of MS and its clinical utility are controversial,³ the relevance of this syndrome is 2-fold. Firstly, MS serves to signal to the clinical professional that the presence of other RFs should be investigated in those patients with multiple cardiometabolic RFs. Secondly, MS enables better identification of high-risk individuals that require intervention via both clinical and public health strategies. For the purposes of this intervention, 2 main types of patients can be distinguished: those that already have DM or CVD whose prognosis is negatively affected by the elevation of the cardiometabolic RFs and who should be carefully treated, and those free of DM and CVD, described as patients with premorbid MS (PMS). These patients are the focus of primary cardiometabolic prevention, primarily through lifestyle modification and, if necessary, drugs.³

Information on MS epidemiology has been hampered by the existence of various operational definitions. Fortunately, in 2009 an international committee proposed a harmonized definition of MS that facilitates comparisons between studies.⁴ So far, only 2 national studies in Spain have estimated the prevalence of MS using this new definition. The DARIOS study reported the frequency of MS and PMS in persons aged between 35 and 74 years via independent analyses in 10 autonomous communities in the first decade of this century,⁵ whereas the di@bet.es study characterized MS frequency in persons aged between 18 and 90 years in 2009 to 2010.⁶ However, these studies did not report the regional frequency of MS or examine the clinical management of these patients.

Accordingly, this work describes the frequency and detailed geographical distribution of MS and PMS, as well as their clinical management, in the Spanish population aged 18 years or older in 2008 to 2010.

METHODS

Study Design and Participants

The data were derived from the ENRICA study,⁷ whose methods have been previously published. ENRICA was a cross-sectional study performed with 12 948 representative persons from the noninstitutionalized Spanish population aged 18 years or older. Study participants were selected by stratified clustering sampling. First, the sample was stratified by province and municipality size.

Next, municipalities and then census tracts were selected at random. Finally, households were randomly selected in each tract using landline phone listings, and 1 person was selected in each household. Information was collected in 248 municipalities and 1241 census tracts.

From June 2008 to October 2010, data were gathered in 3 sequential stages: a) telephone interview on lifestyle and morbidity; b) first home visit to collect blood and urine samples, and c) second home visit to perform a physical examination and obtain a dietary history. The overall response rate (for all 3 data collection phases) was 51%.

ENRICA participants provided written informed consent. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committees of *Hospital La Paz* in Madrid and *Hospital Clínic* in Barcelona.

Study Variables

Metabolic Syndrome

Waist circumference was measured with a flexible inelastic tape at the midpoint between the last rib and the iliac crest at the end of a normal expiration.⁸ Blood glucose was measured by the glucose oxidase method after 12-h fasting.⁹ Blood pressure was measured under standardized conditions with validated automatic sphygmomanometers.¹⁰ Serum high-density lipoprotein cholesterol and triglyceridemia were measured by the direct method using elimination/catalase and the glycerol phosphate oxidase method, respectively.¹¹

According to the new harmonized definition,⁴ diagnosis of MS requires fulfillment of at least 3 of the following 5 criteria: a waist circumference ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women; a fasting blood glucose level ≥ 100 mg/dL or treatment with antidiabetic drugs; a systolic or diastolic blood pressure ≥ 130 mmHg or ≥ 85 mmHg, respectively, or treatment with antihypertensive medication; a triglyceride level ≥ 150 mg/dL; and a serum high-density lipoprotein cholesterol level < 40 mg/dL in men or < 50 mg/dL in women. To identify individuals with PMS, we excluded those who had a blood glucose level ≥ 126 mg/dL, were being treated with antidiabetic drugs, and had a previous diagnosis of DM or CVD (myocardial infarction, stroke, and heart failure).

Other Variables

In addition to age and sex, participants were asked about their educational level, occupation, and tobacco and alcohol consumption. Weight and height were measured under standardized conditions with electronic weighing scales and stadiometers.⁸ The body mass index (BMI) was calculated as weight (in kg) divided by the square of the height (in m), and participants were divided into 3 groups: normal (BMI < 25), overweight (BMI 25–29.9), and obese (BMI ≥ 30).

Physical activity was evaluated with a validated index that combines activity at work and at leisure.¹² Participants were classified into 4 categories: inactive, moderately inactive, moderately active, and active. Diet was assessed using a computerized dietary history, developed from that used in the Spanish EPIC cohort.^{13,14} We evaluated the extent to which the diet of the participants fulfilled the main nutritional goals^{15,16} and was in line

with the Mediterranean diet pattern, as determined by a score equal to or greater than 9 in the MEDAS index.¹⁷

To assess the clinical management of PMS through lifestyle recommendations, the following questions were used¹¹: “Has your doctor or nurse ever advised you to a) do any physical activity, specifically, walk at least 30 min several days a week; b) lose weight; c) eat healthily, concentrating on fish, fruit, vegetables, legumes, and low-fat dairy products and reducing the consumption of red and processed meat, and d) reduce salt intake?”. The possible responses were “Yes, and I am currently following their advice”; “Yes, but I am not currently following their advice”, and “No”. Regarding giving up smoking, participants were asked “Has your doctor advised you to stop smoking?” and, additionally, if a specific program was prescribed to achieve smoking cessation.

Statistical Analysis

Analyses were carried out with 11 149 participants with complete information on the variables of interest. The prevalences of MS and PMS were estimated, as well as their corresponding 95% confidence intervals, in the entire population and in socio-demographic- and lifestyle-defined subgroups. Associations between level of education and occupation and MS and PMS were summarized using odds ratios and 95% confidence intervals obtained via age-adjusted logistic regression. To compare the prevalence of MS and PMS among autonomous communities, estimations were standardized by age and sex using the direct

method. Significance was established with a bilateral *P* value <.05. The main analyses were performed with the survey method in Stata v.11.¹⁸

RESULTS

The prevalence of MS was 22.7% (26.0% in men and 19.4% in women). The frequency of MS increased with age, and was higher

Table 2

Frequency of Premorbid Metabolic Syndrome According to Lifestyle, Achievement of Nutritional Goals, and Adherence to the Mediterranean Diet in the Spanish Population Aged 18 Years or Older in 2008–2010 (n=11 149)

	Prevalence, % (95%CI)
<i>Smoking</i>	
Smokers	20.4 (18.6–22.2)
Exsmokers	16.1 (14.6–17.7)
Never smoked	16.2 (15.0–17.4)
<i>Physical activity</i>	
Inactive	19.5 (17.8–21.1)
Moderately inactive	17.7 (16.3–19.2)
Moderately active	16.1 (14.4–17.8)
Active	12.7 (10.7–14.7)
<i>Alcohol consumption</i>	
Exdrinkers	15.3 (12.1–18.6)
Nondrinkers	18.5 (17.2–19.8)
Moderate drinkers	15.9 (14.4–17.3)
Excessive drinkers	17.1 (15.2–18.8)
<i>Total carbohydrates ≥50% of energy intake</i>	
Yes	15.9 (13.8–18.0)
No	17.4 (16.5–18.4)
<i>Total fats ≤35% of energy intake</i>	
Yes	16.0 (14.7–17.3)
No	17.9 (16.9–19.1)
<i>Saturated fats ≤7% of energy intake</i>	
Yes	14.7 (11.6–17.9)
No	17.5 (16.4–18.3)
<i>Monounsaturated fats ≤20% of energy intake</i>	
Yes	17.0 (16.1–17.9)
No	19.0 (16.6–21.5)
<i>Polyunsaturated fats ≤5% of energy intake</i>	
Yes	17.0 (15.5–18.5)
No	17.3 (16.3–18.3)
<i>Proteins ≤15% of energy intake</i>	
Yes	16.7 (14.7–18.7)
No	17.3 (16.4–18.3)
<i>Fiber ≥25 g/d</i>	
Yes	16.7 (15.5–18.0)
No	17.5 (16.4–18.6)
<i>Sodium <2300 mg/d</i>	
Yes	15.7 (14.3–17.1)
No	17.9 (16.9–19.0)
<i>Cholesterol ≤300 mg/d</i>	
Yes	15.3 (13.9–16.4)
No	18.9 (17.7–20.0)
<i>MEDAS≥9</i>	
Yes	15.1 (13.0–17.1)
No	17.5 (16.6–18.6)

Table 1

Prevalence of Metabolic Syndrome and Premorbid Metabolic Syndrome in the Spanish Population Aged 18 Years or Older in 2008–2010, According to Sex, Age, and Body Mass Index

	Patients, no.	MS, % (95%CI)	PMS, % (95%CI)
Total	11 149	22.7 (21.7–23.7)	16.9 (16.0–17.8)
<i>Age ranges</i>			
18–44 years	5757	11.2 (10.2–12.3)	10.4 (9.4–11.4)
45–64 years	3342	30.5 (28.6–32.5)	23.3 (21.6–25.1)
≥65 years	2050	42.3 (39.7–44.9)	24.9 (22.6–27.2)
<i>BMI</i>			
<25	4211	3.7 (3.0–4.4)	2.8 (2.2–3.4)
25–30	4385	21.9 (20.4–23.3)	16.6 (15.2–17.9)
≥30	2457	56.9 (54.5–59.3)	41.8 (39.3–44.2)
Men	5571	26.0 (24.6–27.5)	19.6 (18.4–20.9)
<i>Age ranges</i>			
18–44 years	2996	16.2 (14.5–17.9)	15.1 (13.5–16.8)
45–64 years	1680	36.2 (33.5–38.9)	26.0 (23.6–28.5)
≥65 years	895	39.5 (35.8–43.2)	22.7 (19.6–25.9)
<i>BMI</i>			
<25	1601	4.8 (3.6–6.0)	3.6 (2.6–4.6)
25–30	2585	21.4 (19.5–23.3)	16.2 (14.5–17.9)
≥30	1334	60.4 (57.1–63.8)	45.4 (42.1–48.7)
Women	5578	19.4 (18.1–20.8)	14.2 (13.0–15.4)
<i>Age ranges</i>			
18–44 years	2762	5.8 (4.8–6.8)	5.2 (4.2–6.2)
45–64 years	1662	24.8 (22.1–27.4)	20.5 (18.1–23.0)
≥65 years	1154	44.5 (40.9–48.1)	26.7 (23.4–29.9)
<i>BMI</i>			
<25	2609	3.0 (2.2–3.7)	2.3 (1.6–2.9)
25–30	1799	22.5 (20.2–24.8)	17.0 (15.0–19.1)
≥30	1123	52.7 (49.2–56.2)	37.5 (33.9–41.1)

95%CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; MS, metabolic syndrome; PMS, premorbid MS.

95%CI, 95% confidence interval; MEDAS, Mediterranean Diet Adherence Screener. Data were adjusted by age and sex.

in men than in women up to 65 years; above this age, the frequency was higher in women. MS was also more frequent in men and women with higher BMIs (Table 1). The frequency of PMS was 16.9% (19.6% in men and 14.2% in women). The distribution of PMS by sex, age, and BMI was similar to that of MS (Table 1).

In the sex- and age-adjusted analyses, the frequency of PMS was higher in smokers and was reduced with increased physical activity (Table 2). In contrast, the frequency of PMS was higher in participants whose diet failed to fulfill most of the main nutritional goals and was not in line with the Mediterranean diet pattern (MEDAS < 9 points) (Table 2). The prevalence of MS and PMS showed an inverse association with educational level and was higher in manual than in nonmanual workers; these associations were slightly stronger in women than in men (Figure 1).

Abdominal obesity and high blood pressure were the 2 most frequent components of MS and PMS, although high blood pressure and obesity predominated among men and women, respectively. The frequency with which high blood pressure and blood glucose were components of MS and PMS increased with age, whereas the opposite occurred with dyslipidemia (Table 3).

The prevalence of MS and PMS in the autonomous community with the highest prevalence was approximately twice that of the community with the lowest prevalence (Figure 2). The autonomous communities of the Region of Murcia, Balearic Islands, Extremadura, and Canary Islands showed the highest prevalence of MS among men, whereas those regions with the highest prevalence among women were Extremadura, Region of Murcia, Canary Islands, and Andalusia (Figure 2). For PMS, the Principality of Asturias and Extremadura showed the highest prevalence in both sexes, together with the Region of Murcia and Balearic Islands in men and Andalusia and the Canary Islands in women (Figure 2).

Approximately one third of patients with PMS stated that they had not received health care recommendations to improve their lifestyles, such as to increase physical activity, reduce fat and cholesterol intake, lose weight, reduce dietary salt, and quit smoking (for smokers). Moreover, only 18.7% of smokers with PMS received advice on stopping smoking that was accompanied by a specific program supporting smoking cessation. Among those who received advice, adherence was low, particularly for weight loss (31.9%) and salt intake reduction (38.3%) (Table 4).

DISCUSSION

This study shows that almost a quarter of Spanish adults has MS and almost a fifth has PMS. Our results also reveal marked geographical differences in the distribution of these syndromes and substantial opportunities for improving the clinical management of PMS.

The frequencies of MS and PMS in the ENRICA study were lower than those found in the DARIOS study, which reached 31% and 34%, respectively, in persons aged 35 to 74 years.⁵ However, these data are not directly comparable because they correspond to different age groups and because the DARIOS study only included data from 10 autonomous communities. Our prevalence rates were also lower than those of the di@bet.es study, which reported an MS prevalence of 42% in men and 32.3% in women⁶; the higher prevalence of MS in the di@bet.es study may be due to the use of lower cutoff values for waist circumference (>94.5 cm for men and >89.5 cm for women) and because the mean age of the participants in the di@bet.es study was about 5 years higher than in the present study. Finally, the prevalence of MS in our study was also lower

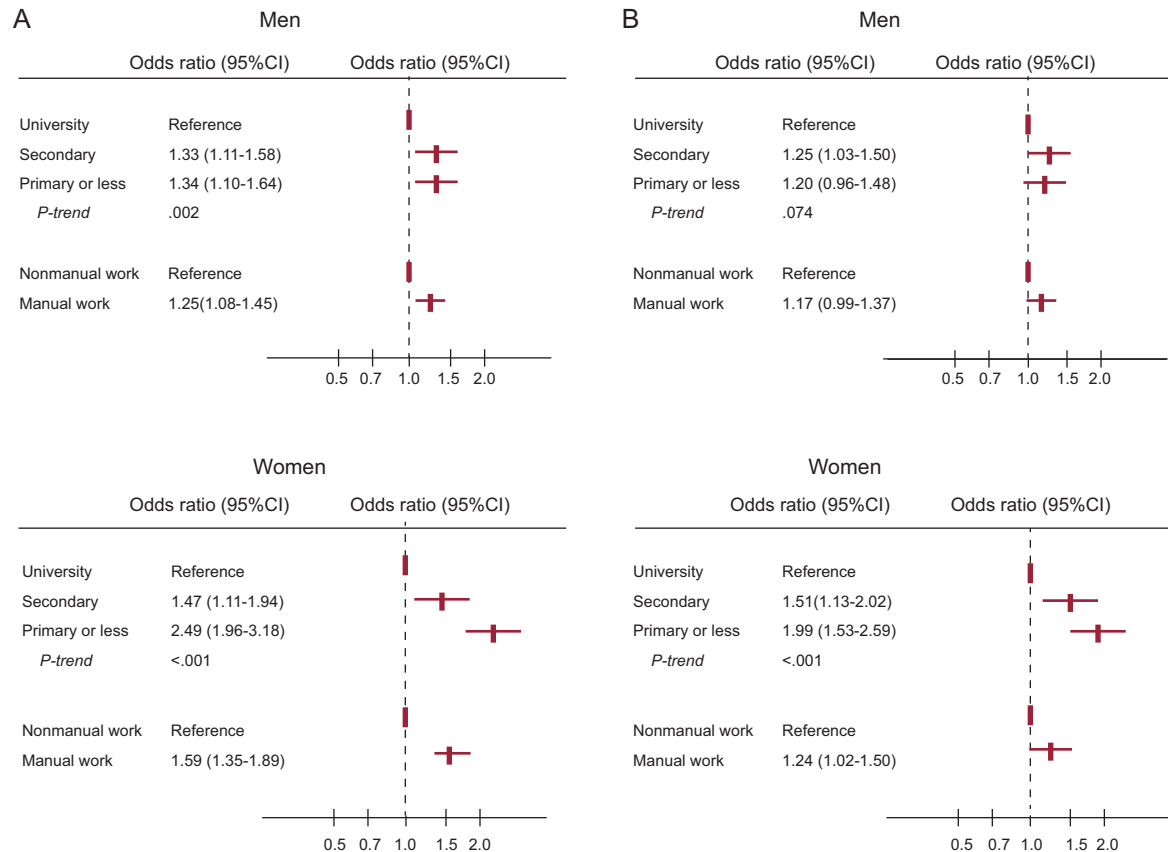


Figure 1. Odds ratios for metabolic syndrome (A) and premorbid metabolic syndrome (B), according to education level and type of occupation, by sex. The results were adjusted by age. 95%CI, 95% confidence interval.

Table 3

Percentage of Cases of Metabolic Syndrome and Premorbid Metabolic Syndrome Showing Each of the Component Factors in the Spanish Population Aged 18 Years or Older in 2008–2010, According to Sex and Age

	Metabolic syndrome (n=2531), %				Premorbid metabolic syndrome (n=1187), %			
	Total	18–44 years	45–64 y	≥65 years	Total	18–44 years	45–64 y	≥65 years
<i>Men</i>								
Waist circumference ≥102 cm	76.7	72.8	76.4	82.4	75.2	72.6	74.8	82.1
Blood glucose level ≥100 mg/dL or antidiabetic drugs	65.7	39.8	73.9	87.2	55.2	35.9	64.2	79.3
Triglyceride level ≥150 mg/dL	61.5	74.9	63.4	39.8	66.7	75.0	67.8	45.7
HDL-C level <40 mg/dL	55.3	70.3	50.5	43.1	56.5	70.4	49.2	41.0
Blood pressure ≥130/85 mmHg or antihypertensive drugs	90.3	82.6	92.9	96.5	89.3	83.4	92.6	95.3
<i>Women</i>								
Waist circumference ≥88 cm	92.9	89.2	92.8	94.2	93.4	89.2	93.1	95.8
Blood glucose level ≥100 mg/dL or antidiabetic drugs	66.5	42.3	63.8	76.1	55.8	36.3	57.6	63.0
Triglyceride level ≥150 mg/dL	43.5	51.6	43.5	41.1	45.5	50.0	45.3	43.7
HDL-C level <50 mg/dL	63.1	85.6	63.2	55.9	64.7	87.9	63.9	54.2
Blood pressure ≥130/85 mmHg or antihypertensive drugs	86.9	69.3	83.5	95.1	84.5	70.7	82.2	93.4

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

than that in the United States, which was 36.1% in men and 32.4% in women according to the harmonized definition.¹⁹ This rate is in line with the higher prevalence of general obesity in the United States, which was 34% in the United States in 2007–2008,²⁰ and compares to 23% in Spain in 2008–2010.⁸

The distribution of MS by age, sex, and socioeconomic status (education or occupation) is because the MS epidemic is largely the result of the obesity epidemic. Accordingly, as for general obesity,

the frequency of MS in individuals younger than 65 years was higher in men than in women.⁸ The predominance of obesity and MS in young and middle-aged men is due to a greater increase in obesity among men than women in Spain in recent decades.²¹ In contrast, as for general obesity, the socioeconomic gradient of MS was higher in women than in men.^{8,22} The reasons for this disparity are not well known, although the desire to be slim may be greater for women, particularly in higher social classes; in addition, a

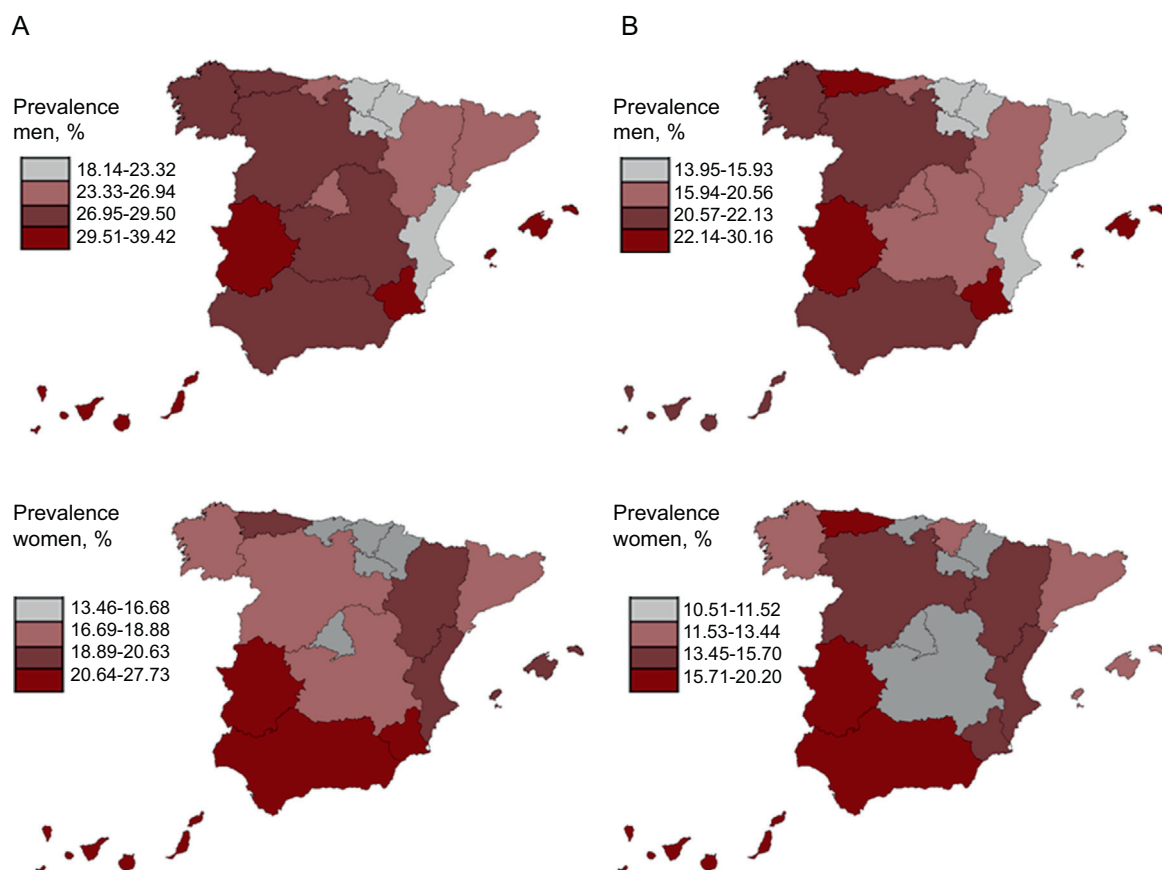


Figure 2. Prevalence of metabolic syndrome (A) and premorbid metabolic syndrome (B) in the Spanish population aged 18 years or older from 2008 to 2010, by autonomous community. Autonomous communities were classified into quartiles of prevalence. The analysis was standardized by sex and age.

Table 4

Health Advice on Lifestyle for Patients With Premorbid Metabolic Syndrome in Spain, 2008–2010 (n=1887)

	Distribution, % (95%CI)
<i>Advice on physical activity</i>	
Received advice and are following it	42.7 (39.9–45.3)
Received advice and are not following it	22.6 (20.3–24.8)
Did not receive advice	34.8 (32.3–37.3)
<i>Advice on diet low in fat and cholesterol</i>	
Received advice and are following it	62.5 (59.9–65.0)
Received advice and are not following it	8.2 (6.8–9.6)
Did not receive advice	29.3 (26.9–31.7)
<i>Advice on weight loss</i>	
Received advice and are following it	31.9 (29.4–34.3)
Received advice and are not following it	29.3 (26.9–31.7)
Did not receive advice	38.8 (36.1–41.5)
<i>Advice on reducing salt intake</i>	
Received advice and are following it	38.3 (35.8–40.9)
Received advice and are not following it	6.7 (5.5–7.9)
Did not receive advice	54.9 (52.4–57.5)
<i>Advice on giving up smoking</i>	
Received advice ^a	74.5 (69.9–79.0)
Received advice and a specific program ^b	18.7 (13.9–23.5)
Did not receive advice	25.5 (21.0–30.0)

95%CI, 95% confidence interval.

^a Calculated from 499 participants with premorbid metabolic syndrome who smoked.^b Calculated from 372 participants with premorbid metabolic syndrome who smoked and received advice.

larger body size may be an indicator of masculinity and physical power for men, independent of social status.²³ Our results on the distribution of MS by age and sex are consistent with previous results from Spain⁶ and the United States,²⁰ like those observed for the socioeconomic gradient.^{5,6,20}

PMS was associated with unhealthy lifestyles, particularly smoking, poor quality diet, and physical inactivity. This association was expected because some of these lifestyle habits, such as diet and physical activity, contribute to the pathogenesis of obesity. Our results also support the preferential use of lifestyle management in the control of PMS.

The 2 most common components of MS and PMS were abdominal obesity and high blood pressure. This finding is due to the high prevalence of abdominal obesity, which was 36%,⁸ and hypertension ($\geq 140/90$ mmHg or antihypertensive treatment), which was 33%,¹⁰ among persons aged 18 years or older in 2008 to 2010 in Spain. This result also indicates that central obesity could play a major role in the pathogenesis of MS. Moreover, the higher frequency of altered blood glucose as a component of MS with an increase in age reflects the progressive deterioration of pancreatic function as well as the increase in insulin resistance due to age-associated fat infiltration of the muscle and liver.

Our study is the first to completely characterize the variations in the frequency of MS and PMS among autonomous communities. As expected, in the age- and sex-standardized analyses, the regional frequency of MS strongly correlated with that of general abdominal obesity (Pearson's correlation, $r=0.4$ in men and $r=0.73$ in women). Moreover, the communities of the south of Spain and the Balearic and Canary Islands have shown a higher frequency of obesity and higher cardiovascular risk for many decades.^{24,25} Some factors associated with lifestyle (such as sedentary behavior, poor diet quality, and greater tobacco consumption) and, in particular, a lower socioeconomic level are a likely cause of the higher

cardiovascular risk in these regions.²⁶ The marked geographical variations in the frequency of PMS in Spain reveal a huge potential for prevention that has remained unexploited for many years. The current economic difficulties should not impede public authorities from promoting socioeconomic development and health interventions aimed at reducing health inequalities in Spain.

Finally, our study showed considerable deficiencies in lifestyle interventions, which are key to the clinical management of patients with PMS. Other studies in Europe, which also included Spanish patients, showed shortcomings in behavioral interventions for cardiometabolic risk in primary prevention.²⁷ The good news is that there is evidence that patient education and reorientation of health care systems (eg, enhancement of electronic medical records, teamwork, clinical follow-up) can reduce blood glucose, blood pressure, and cholesterol in patients at high cardiometabolic risk.²⁸

Strengths and Limitations

This study has a number of limitations and strengths. One limitation is a possible underestimation of the prevalence of MS and PMS because we omitted the institutionalized population, a group that usually has a greater number of cardiometabolic RFs. Another limitation is that the information concerning health advice on lifestyles was based on patient reports, which may be subject to errors in interpretation and memory. Among the strengths of the study are the large sample size and its representativeness of the adult population of an entire country. In this regard, the response rate in the ENRICA study was among the highest of the surveys monitoring population health performed in Europe.²⁹ In addition, the age, sex, and socioeconomic structure of the sample mirrors that of the Spanish population.⁷ Moreover, similar results were found for variables covered by comparable questions in both the ENRICA study and the European Health Survey in Spain 2009.³⁰ For example, the prevalences of diagnosed DM, diagnosed hypertension, and smoking in the ENRICA study and in the European Health Survey in Spain 2009 were 5.5% and 5.9%, 19.8% and 17.5%, and 27.5% and 29.9%, respectively. Other strengths are that the anthropometry and blood pressure measurements were performed under standardized conditions and that all analytical measurements were done in the same laboratory with appropriate quality controls.

CONCLUSIONS

This study shows a high proportion of Spanish adults with MS and PMS, conditions that carry a high relative risk of DM and CVD in the short- and medium-term. Unless the obesity epidemic is controlled and action is taken on unhealthy lifestyles through clinical strategies and public health, the high frequency of MS and PMS could threaten the achievements made in recent decades in the control of coronary heart disease in Spain.³¹ Our results also illustrate the need to improve lifestyle interventions in patients with MS and PMS in primary health care.

FUNDING

The data for this analysis came from the ENRICA study, which was financed by Sanofi-Aventis. Specific funding for this analysis came from the FIS PI12/1166 and PI11/01379 projects and from the "UAM Chair in Epidemiology and Control of Cardiovascular Risk". This study was directed by an independent scientific committee.

CONFLICTS OF INTEREST

M. Teresa Aguilera is an employee of Sanofi-Aventis. However, Sanofi-Aventis does not currently market any product for the treatment of MS.

REFERENCES

- Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol*. 2012;49:89–95.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–32.
- Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53:600–5.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. *Estudio DARIOS*. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241–8.
- Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the di@bet.es study. *Acta Diabetol*. 2013;50:615–23.
- Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:876–82.
- Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012;13:388–92.
- Navarro-Vidal B, Banegas JR, León-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A. Achievement of cardiometabolic goals among diabetic patients in Spain. A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2013;8:e61549.
- Banegas JR, Graciani A, De la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60:898–905.
- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008–2010, el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8.
- Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr*. 2003;6:407–13.
- EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. Foods. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S91–9.
- EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. II. Nutrients. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S100–9.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Objetivos nutricionales intermedios y a largo plazo para la población española [accessed 2013 Jul 21]. Available at: http://www.nutricioncomunitaria.org/BDProtegidos/Consenso%20de%20la%20Sociedad%20Española%20de%20Nutrición%20Comunitaria_L1155041570239.pdf
- Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the Optimal Macronutrient Intake Trial to Prevent Heart Disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:257–65.
- Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez González MA, Corella D, Salas Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140–5.
- Stata Corp. Stata survey data reference manual. Release 11. College Station Stata Press. 2009.
- Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010;2:180–93.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010;303:235–41.
- Salcedo V, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Trends in overweight and misperceived overweight in Spain from 1987 to 2007. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1759–65.
- Roskam AJ, Kunst AE, Van Oyen H, Demarest S, Klumbiene J, Regidor E, et al. Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *Int J Epidemiol*. 2010;39:392–404.
- McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev*. 2007;29:29–48.
- Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Del Rey Calero J. Determinants of geographical variations in body mass index (BMI) and obesity in Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:342–7.
- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Del Rey Calero J. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *Eur Heart J*. 2000;21:1841–52.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Del Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1196–201.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–52.
- Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2252–61.
- Aromaa A, Koponen P, Tafforeau J, Vermeire C. Evaluation of Health Interview Surveys and Health Examination Surveys in the European Union. *Eur J Public Health*. 2003;13(3 Suppl):67–72.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España de 2009 [accessed 2013 Jul 21]. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=p-caxis&path=%2Ft15/p420&file=inebase>
- Orozco-Beltrán D, Cooper RS, Gil-Guillén V, Bertomeu-Martínez V, Pita-Fernández S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990–2006. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1079–85.

Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study

RAÚL F. PÉREZ-TASIGCHANA^{1,2}, LUZ M. LEÓN-MUÑOZ¹, ESTHER LOPEZ-GARCIA¹, JUAN L. GUTIERREZ-FISAC¹, MARTÍN LACLAUSTRA¹, FERNANDO RODRÍGUEZ-ARTALEJO¹, PILAR GUALLAR-CASTILLÓN¹

¹Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPaz, and CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid 28029, Spain

²School of Medicine, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador

Address correspondence to: Pilar Guallar-Castillón. Tel: (+34) 91 4975480; Fax: (+34) 91 4975353. Email: mpilar.guallar@uam.es

Abstract

Background: diabetes increases the risk of frailty that is a leading cause of disability and premature mortality in older people. Metabolic syndrome (MS) and insulin resistance (IR) are strong risk factors for diabetes and could, thus, lead to frailty. However, the association between MS or IR and frailty has barely been investigated.

Methods: data were obtained from a cohort of 1,499 community-dwelling individuals aged ≥ 60 , who were free of diabetes at 2008–10 and were followed up for 3.5 years. At baseline, MS was ascertained according to the harmonised definition, and IR with the Homoeostatic Model Assessment for IR index (HOMA-IR). Frailty was defined as having three or more of the Fried's criteria: exhaustion, low physical activity, slow walking, unintentional weight loss and low grip strength. Statistical analyses were performed with logistic regression, and adjusted for the main confounders.

Results: in 2012, 84 cases of incident frailty were identified. Compared with subjects without MS, those with MS showed increased risk of frailty (multivariate odds ratio [OR]: 1.85; 95% confidence interval [CI] 1.12–3.05). The association persisted after further adjustment for fibrinogen and C-reactive protein. When the frailty criteria were considered individually, low grip strength was the criterion that showed a stronger association with MS (OR: 1.67; 95% CI: 1.25–2.21). Higher HOMA-IR values were also associated with higher risk of frailty.

Conclusion: MS and IR were associated with increased risk of frailty. This work extends the spectrum of harmful consequences of MS, and suggests that preventing or controlling MS may serve to delay frailty.

Keywords: *Frailty, metabolic syndrome, insulin resistance, abdominal obesity, cohort study, older people.*

Introduction

Frailty is a geriatric multi-systemic syndrome characterised by sarcopenia and decreased functional reserve, which increases vulnerability even to minor external stressors. In recent years, this syndrome has attracted a lot of attention because it allows for identifying a subpopulation of older adults at a high risk of adverse health outcomes (e.g. recurrent hospitalisation, institutionalisation and premature death) [1], and because it represents an early step in the disablement process that is potentially reversible [2–4].

Diabetes mellitus is an important risk factor of frailty among older people [5]. Unhealthy behaviours, obesity, poor glucose control and altered serum lipid profile among diabetic patients partially explain this association [6]. Of

note is that diabetes is a severe metabolic disorder, that is seldom reversible. However, it is possible that a less severe condition such as the metabolic syndrome (MS) and insulin resistance (IR), which are strong risk factors for diabetes, could also lead to frailty. Furthermore, the association of MS and IR with frailty is plausible because they might share potential mediators. If the association under study were true, it would be of public health relevance because MS is very frequent (25% or more of the Spanish non-diabetic population aged ≥ 65 has MS) and is reversible through healthy behaviours [7].

The few studies that have assessed the association between MS and frailty have found inconsistent results: While a cross-sectional study showed a significant positive relationship between MS and frailty [8], a prospective

analysis of the Cardiovascular Healthy Study (CHS) only found a weak and not statistically significant association [9].

Accordingly, this paper has examined the association of MS and IR with the risk of frailty in a cohort of community-dwelling older adults in Spain; it also investigated if such association could be explained by biomarkers of thrombosis and inflammation.

Methods

Study design and participants

The Seniors-ENRICA is a cohort study whose methods have been reported previously [10]. The cohort was established between 2008 and 2010 with participants aged 60 and over. The information was collected in three stages: First, a telephone interview to collect data on lifestyle and morbidity; next, a home visit to obtain blood and urine samples and finally, a second home visit, to perform a physical examination and to assess regular food consumption. The participants were contacted again in 2012, after a mean follow-up of 3.5 years.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Clinical Research of 'La Paz' University Hospital in Madrid. All participants gave written informed consent.

Study variables

According to the harmonised definition [11], MS was defined as having at least three of the following five criteria: abdominal obesity (waist circumference ≥ 102 cm in men, or ≥ 88 cm in women); fasting blood glucose 100–126 mg/dl and not treated with antidiabetic drugs; high blood pressure (systolic ≥ 130 mm Hg or diastolic ≥ 85 mm Hg) or receiving antihypertensive drugs; triglycerides ≥ 150 mg/dl and serum high-density lipoprotein (HDL) cholesterol < 40 mg/dl in men or < 50 mg/dl in women. See Supplementary data, Appendix 1, available at *Age and Ageing* online for a detailed description of measurement of MS components [7].

Frailty was assessed according to the definition proposed by Fried *et al.* in the CHS [2]. Specifically, frailty was defined as having at least three of the following five criteria: exhaustion, low physical activity, slowness, unintentional weight loss and low grip strength. See Supplementary data, Appendix 2, available at *Age and Ageing* online for a detailed description of frailty measurement.

We also used baseline data on potential confounders of the study association, that included socio-economic variables, lifestyle and morbidity. See Supplementary data, Appendix 3, available at *Age and Ageing* online for a detailed description of these variables. Moreover, two cardiometabolic biomarkers were considered as potential mediators of the study association: fibrinogen that was measured with the coagulation method, and high sensitivity C-reactive

protein (Hs-CRP) that was assessed by latex-enhanced nephelometry.

Lastly, insulin was determined by immunoradiometric assay. The Homoeostatic Model Assessment for IR index (HOMA-IR) was calculated by multiplying glucose in mg/dl by insulin in mU/l and dividing by 405 [12].

Statistical analysis

From the 2,519 cohort participants alive in 2012, 154 lacked data on frailty at baseline and 412 at follow-up. Of the remaining 1,953 individuals, we excluded 42 with frailty at baseline, 36 with incomplete information on MS, and 26 with missing data on potential confounders. Finally, we excluded 278 subjects with diabetes (glucose ≥ 126 mg/dl or treated with antidiabetic drugs), and 72 with cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke or heart failure) at baseline, to make sure that the assessed associations are not due to the strong link between MS and these diseases. Therefore, the analyses were performed with 1,499 individuals.

The association between MS and frailty was summarised with odds ratios (ORs) and their 95% confidence interval (CI), obtained from logistic regression. Three logistic models with progressive adjustments for covariates were built. Model 1 adjusted for sex, age and education. Model 2 further adjusted for lifestyle and morbidity. And the third model, intended for assessing potential mediators, additionally adjusted for fibrinogen and Hs-CRP. Finally, detailed associations between MS, or its components, and each one of the frailty criteria were assessed among the participants who were robust (without any frailty criteria) at baseline. These analyses were adjusted as in Model 2.

Given that baseline waist circumference is a component of MS, and that weight loss during follow-up could simply reflect regression to the mean, as a sensitivity analysis we estimated the association after excluding the unintentional weight loss criterion from the definition of frailty; thus, those meeting ≥ 2 out of the 4 remaining Fried criteria were considered frail.

Natural splines were used to explore the dose-response association between HOMA-IR and frailty without assuming any pre-specified relationship. The 20th percentile was used as a reference. These spline models were adjusted for all covariates as in Model 2.

A two-sided *P*-value < 0.05 was considered statistically significant. The analyses were performed in Stata v13 (Stata Corp L.P, College Station, TX).

Results

At baseline, 462 (30.8%) study participants had MS; among them, 85.9% had abdominal obesity, 67.9% high blood glucose, 91.3% elevated blood pressure, 47.1% high triglycerides and 49.7% low HDL-cholesterol. See Supplementary

data, Appendix 4, available at *Age and Ageing* online for a table comparing the baseline characteristics of individuals with and without MS.

After a 3.5 year follow-up, 84 cases of incident frailty were identified. After adjusting for socio-economic variables, healthy behaviours, and morbidity (Model 2, Table 1), participants with MS had a higher risk of frailty than those without MS (OR: 1.85; 95% CI: 1.12–3.05). The association did not decrease substantially after adjusting for fibrinogen and Hs-CRP, which would happen if they were important mediators of this association (Model 3, Table 1). The results also persisted when the criterion of unintentional weight loss was excluded (data not shown).

When we focused on each component of MS, abdominal obesity was the single one showing a statistically significant association with increased frailty risk (OR: 2.14; 95% CI: 1.19–3.84) (Model 2, Table 1). The rest of the components, except high blood pressure, presented a tendency to a higher risk of frailty, but did not achieve statistical significance (Table 1). We reran the analyses excluding abdominal obesity, thus MS was defined as having at least two of the remaining four components; in this case the OR (95% CI) of frailty associated with MS was 1.52 (0.96–2.42) in Model 1, and 1.32 (0.79–2.18) in Model 3.

Regarding each frailty criterion, low grip strength was the one with the strongest association with MS (OR: 1.67; 95% CI: 1.25–2.21). When we investigated the association of each component of MS with each frailty criterion, abdominal obesity was linked to exhaustion, and low grip strength. High triglycerides and low HDL-cholesterol were linked to unintentional weight loss (Table 2).

Finally, in this sample of non-diabetic participants, HOMA-IR and incident frailty showed a positive association for HOMA-IR values above two, which became statistically significant above four; similarly, high values of HOMA-IR were significantly associated with exhaustion, unintentional weight loss and low grip strength (Figure 1). Finally, the OR (95% CI) of frailty associated with a one-point increase in HOMA-IR was 1.15 (1.01–1.32).

Discussion

In this cohort of community-dwelling older adults free from diabetes and cardiovascular disease at baseline, MS and IR were associated with increased risk of frailty, and the former association was mostly due to the role of abdominal obesity. Also MS showed a direct association with low grip strength. Moreover, these findings were not explained by plasma fibrinogen or serum Hs-CRP.

Our results are in line with two recent cross-sectional studies assessing the association between MS and frailty. In the first one, conducted among 118 subjects with mean age of 76 years, those with MS showed a 53% higher frequency of frailty than those without MS [8]. In this study, MS was also linked to exhaustion, slow gait and reduced grip strength. Likewise, in the second study among 1,971 functionally independent individuals in Japan older than 65,

MS was associated with higher frequency of sarcopenia, defined as the presence of low muscle mass plus the presence of either low muscle strength or low physical performance [13]. The association was strong, and abdominal obesity was the main contributor to the association across sex and age groups.

By contrast, in the prospective CHS, Barzilay *et al.* [9] found no association between MS and frailty. We do not know the reasons for the inconsistent results between our study and the CHS, but one possible reason is that participants in the CHS were older than in our study (mean age of 72 versus 68) and it is well established that the effect of cardiovascular risk factors on health outcomes tend to decrease with age [14]. On the other hand, similarities in both studies were that blood pressure was not associated with frailty and that HOMA-IR did show a positive association.

Concerning IR, some authors consider that it is simply one more component of MS [9, 15], while for others it plays a central pathogenic role in MS [16]. Our results are consistent with previous literature in showing that IR is associated with frailty [9, 17] especially among those with abdominal obesity [18]. One mechanism of this association is that the decline in insulin sensitivity causes an imbalance toward muscle mass catabolism resulting in sarcopenia and loss of strength [17, 19].

There is some evidence of the association of the different MS components with frailty; in some cross-sectional studies, abdominal obesity [20–23], high blood glucose [23], high blood pressure [22, 23], high triglycerides [23] and low HDL-cholesterol [22, 23], have been linked to a higher frequency of frailty. Of note is that while IR was associated with frailty in our study, high glucose only showed a tendency to increase frailty risk. It could be due to the fact that individuals with diabetes at baseline were excluded from the analyses, so we only assessed the association among those with glucose ≤ 126 mg/dl; moreover, in this situation, IR is a more sensitive marker of altered glucose metabolism than glucose levels. Lastly, and in contrast to our results, in one longitudinal analysis of the CHS those individuals with hypertension had a significantly greater decline in gait speed [22].

The pathophysiological mechanisms of frailty syndrome are not completely understood, but they may include chronic low-grade inflammation, a prothrombotic state, oxidation and increased IR [24, 25]. These biological processes are altered in individuals with MS [21, 26]. Thus, Hs-CRP, interleukins, tumour necrosis factor alpha, clotting factors and oxidative protein damage have been linked to both MS and frailty [27, 28]. However, the extent to which each of these mechanisms explains the association between MS and the risk of frailty is uncertain. According to our analysis, an unspecific inflammatory marker (Hs-CRP) and a thrombotic marker (fibrinogen) do not substantially explain the association between MS and frailty. This could be partially due to the fact that the analyses were adjusted for comorbidity (e.g. musculoskeletal disease or chronic

Table 1. ORs (95% CI) of frailty risk according to MS and its components ($N = 1,499$)

	Model 1	Model 2	Model 3
MS	2.25 (1.41–3.60)*	1.85 (1.12–3.05)*	1.81 (1.08–3.03)*
Component of the MS			
Abdominal obesity ^a	2.57 (1.48–4.47)*	2.14 (1.19–3.84)*	2.04 (1.12–3.70)*
High blood glucose ^b	1.45 (0.89–2.35)	1.24 (0.74–2.08)	1.27 (0.75–2.17)
Blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg	0.88 (0.50–1.56)	0.90 (0.49–1.63)	0.89 (0.48–1.66)
Triglycerides ≥ 150 mg/dl	2.04 (1.17–3.55)*	1.70 (0.93–3.10)	1.71 (0.94–3.26)
Low HDL-cholesterol ^c	1.21 (0.71–2.07)	1.08 (0.61–1.91)	0.94 (0.51–1.71)

^aAbdominal obesity: waist circumference ≥ 102 cm in men, and ≥ 88 cm in women.

^bFasting blood glucose 100–126 mg/dl.

^cHDL-cholesterol level < 40 mg/dl in men or < 50 mg/dl in women.

* $P < 0.05$.

Model 1: Adjusted for sex, age, educational level (no formal or primary education, secondary education, university).

Model 2: As Model 1 and additional adjustment for Mediterranean Diet Adherence Screener adherence ≥ 9 , tobacco consumption (never smokers, former smokers, current smokers), alcohol consumption (never drinker, former drinker, moderate drinker, excessive drinker), leisure time physical activity METs-h/week (quartiles), time spent on watching television h/week (quartiles), total energy intake kcal/day (quartiles), asthma or chronic bronchitis, cancer, depression and musculoskeletal disease.

Model 3: As Model 2 and additional adjustment for fibrinogen and Hs-CRP.

Table 2. ORs (95% CI) of each frailty criterion according to MS and its components among robust participants ($n = 1,246$)

	Exhaustion	Low physical activity	Slow walking	Unintentional weight loss	Low grip strength
MS	1.03 (0.64–1.63)	1.34 (0.93–1.94)	0.89 (0.61–1.28)	1.17 (0.70–1.95)	1.67 (1.25–2.21)*
Abdominal obesity ^a	1.62 (1.03–2.54)*	1.34 (0.93–1.92)	1.06 (0.76–1.46)	1.43 (0.91–2.24)	1.63 (1.26–2.11)*
High blood glucose ^b	1.02 (0.63–1.62)	1.25 (0.88–1.87)	1.13 (0.76–1.66)	1.35 (0.87–2.10)	1.00 (0.77–1.31)
Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg	0.78 (0.48–1.27)	0.96 (0.64–1.44)	0.86 (0.56–1.31)	1.00 (0.57–1.75)	0.91 (0.66–1.26)
Triglycerides ≥ 150 mg/dl	1.47 (0.85–2.54)	1.09 (0.69–1.71)	0.69 (0.40–1.19)	2.73 (1.58–4.72)*	1.25 (0.86–1.79)
Low HDL-cholesterol ^c	0.86 (0.50–1.49)	1.15 (0.75–1.75)	0.85 (0.53–1.36)	1.87 (1.09–3.20)*	1.18 (0.84–1.66)

^aAbdominal obesity: waist circumference ≥ 102 cm in men, and ≥ 88 cm in women.

^bFasting blood glucose 100–126 mg/dl.

^cHDL-cholesterol level < 40 mg/dl in men or < 50 mg/dl in women.

* $P < 0.05$.

Adjustments as in Model 2 in Table 1.

respiratory disease) linked to low-grade chronic inflammation. On the other hand, our study found that IR was associated with frailty, coinciding with the results from Barzilay et al. [9].

There were some limitations in our study. First, the number of incident cases of frailty was small, so statistical significance was not achieved in relative large associations such as that of triglycerides and frailty (OR: 1.71; Table 2). Second, this was a cohort of relatively young and non-institutionalised older adults. Thus, results might not apply to the oldest old or in other settings. Third, the duration of follow-up was only 3.5 years, that might not allow for observing the full impact of MS on frailty. However, frailty is a rather frequent outcome and the relatively short life expectancy of older adults makes of particular interest to reveal short-term effects of both risk factors and preventive interventions. Fourth, we did not assess the severity of morbidity; thus, despite the analyses were adjusted for morbidity and a good number of covariates, we cannot rule out a certain degree of residual confounding. Fifth, Models 2 and 3 have a large number of covariates compared to the

number of incident cases of frailty, but results were robust because they did not change much from Model 1 (adjusted only for three variables) to Models 2 and 3. Lastly, we acknowledge that MS has been the subject of substantial criticism mostly because this syndrome as a whole does not seem to predict cardiovascular disease better than the sum of its individual components. However, cardiovascular risk factors are usually clustered, and the diagnosis of MS may help to identify high-risk patients who could benefit from appropriate lifestyle interventions [29]. This study also had some strengths, which include the prospective design and the use of standardised procedures and validated instruments for the physical exam and biological determinations.

In conclusion, this work extends the spectrum of harmful consequences of MS in older people, and has important practical implications. Given that frailty does not habitually reverse spontaneously, and that both MS and frailty could be controlled or prevented by a healthy lifestyle, our results emphasise the need of specific intervention focusing on healthy behaviours. These behaviours may include weight control, aerobic physical activity and endurance exercises, as

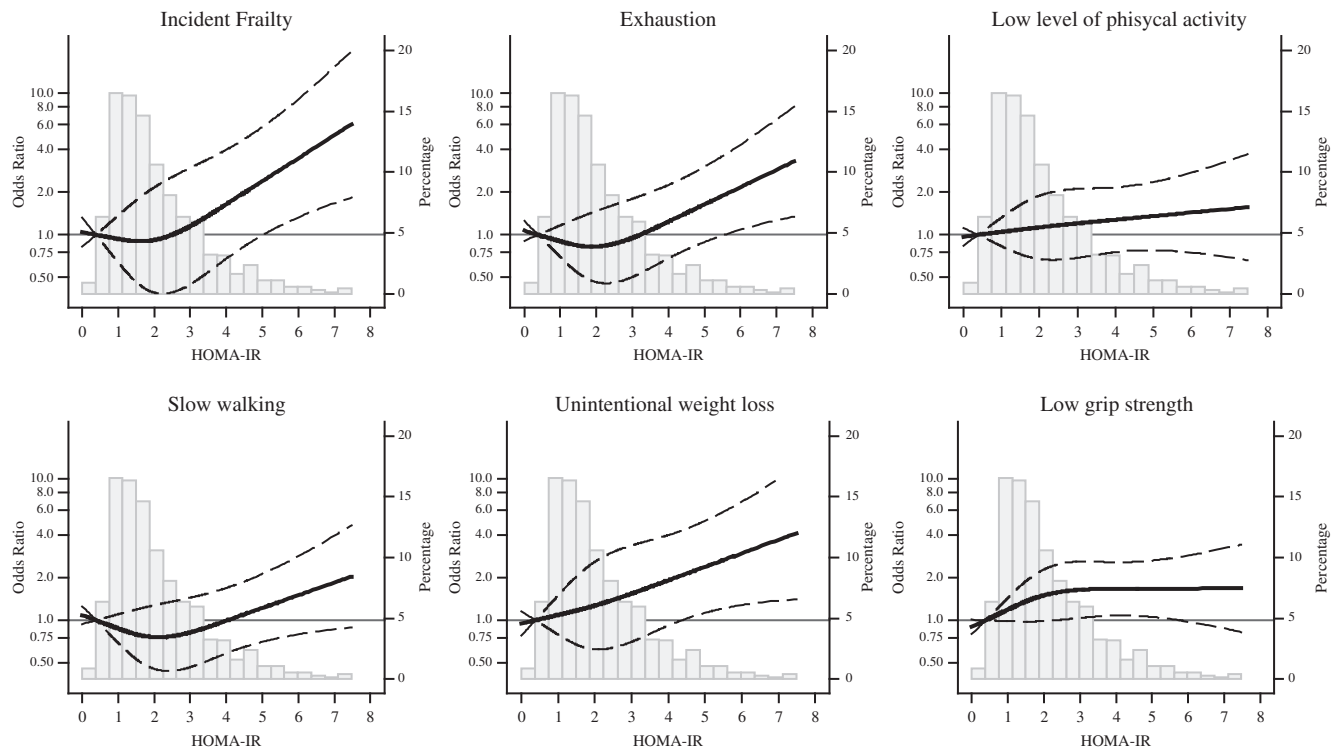


Figure 1. Dose-response association between HOMA-IR, frailty and each frailty criterion in older adults ($n = 1,499$). The 20th percentile was used as reference. Analyses were adjusted as in Model 2 in Table 1.

well as a healthy diet (e.g. Mediterranean diet),¹⁰ rich in fruit and vegetables, olive oil (rich in monounsaturated fat) and with sufficient protein intake. Future research should establish the specific mechanisms of the association between MS and frailty, and examine the role of body composition (fat distribution) on this association.

Key points

- Metabolic syndrome (MS) and insulin resistance (IR) are strong risk factors for diabetes and, like diabetes, could lead to frailty.
- MS and IR showed increased risk of frailty that was mostly due to the role of abdominal obesity.
- These associations were not explained by fibrinogen or Hs-CRP.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Age and Ageing* online.

Funding

Baseline data collection of the Seniors-ENRICA cohort was funded by Sanofi-Aventis. Data collection during follow-up was funded by FIS grants 09/162, 12/1166, 13/0288 and 14/0009 (Ministry of Health of Spain, State Secretary of R+D and FEDER/FSE), the FRAILOMIC Initiative

(EU FP7-HEALTH-2012-Proposal no. 305483-2) and the ATHLOS project (EU H2020-Project ID: 635316). RFP-T received a grant from the National Government of Ecuador through the National Institution of Higher Education, Science, Technology and Innovation-SENESCYT. The study funders had no role in study design or in the collection, analysis and interpretation of data. The authors have sole responsibility for the manuscript content.

References

1. Cesari M, Prince M, Thiagarajan JA *et al.* Frailty: an emerging public health priority. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 188–92. S1525-8610(15)00766-5 [pii]; doi:10.1016/j.jamda.2015.12.016.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–56.
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA *et al.* Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392–7. S1525-8610(13)00182-5 [pii]; doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022.
4. Rodriguez-Artalejo F, Rodriguez-Manas L. The frailty syndrome in the public health agenda. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68: 703–4. jech-2014-203863 [pii]; doi:10.1136/jech-2014-203863.
5. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Manas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 275–85. S2213-8587(14)70176-7 [pii]; doi:10.1016/S2213-8587(14)70176-7.
6. Garcia-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Manas L, Rodriguez-Artalejo F. Diabetes

- and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 748–54. S1525-8610(15)00296-0 [pii]; doi:10.1016/j.jamda.2015.04.008.
7. Guallar-Castillon P, Perez RF, Lopez GE *et al.* Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008–2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 367–73. S1885-5857(13)00315-0 [pii]; doi:10.1016/j.rec.2013.08.014.
8. Viscogliosi G. The metabolic syndrome: a risk factor for the frailty syndrome? *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 364–6. S1525-8610(16)00035-9 [pii]; doi:10.1016/j.jamda.2016.01.005.
9. Barzilay JI, Blaum C, Moore T *et al.* Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 635–41. 167/7/635 [pii]; doi:10.1001/archinte.167.7.635.
10. Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 899–903. S1525-8610(14)00393-4 [pii]; doi:10.1016/j.jamda.2014.06.013.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–5
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
13. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K. Kashiwa Study Investigators. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of kashiwa cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e112718.
14. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G *et al.* Reverse epidemiology of traditional cardiovascular risk factors in the geriatric population. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 933–9. S1525-8610(15)00493-4 [pii]; doi:10.1016/j.jamda.2015.07.014.
15. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 125–39. S0939-4753(06)00231-6 [pii]; doi:10.1016/j.numecd.2006.10.005.
16. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006; 18: 969–74.
17. Abbatecola AM, Ferrucci L, Marfella R, Paolisso G. Insulin resistance and cognitive decline may be common soil for frailty syndrome. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2145–6. 167/19/2145-a [pii]; doi:10.1001/archinte.167.19.2145-b.
18. Goulet ED, Hassaine A, Dionne IJ *et al.* Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp Gerontol* 2009; 44: 740–4.
19. Abbatecola AM, Ferrucci L, Ceda G *et al.* Insulin resistance and muscle strength in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1278–82. 60/10/1278 [pii].
20. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 377–81. glp186 [pii]; doi:10.1093/gerona/glep186.
21. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 857–62.
22. Bastos-Barbosa RG, Ferrioli E, Coelho EB, Moriguti JC, Nobre F, Lima NK. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1156–61. ajh201299 [pii]; doi:10.1038/ajh.2012.99.
23. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH *et al.* Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart* 2014; 101: 616–22.
24. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 219–27. S0014-4800(05)00148-6 [pii]; doi:10.1016/j.yexmp.2005.11.004.
25. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62.
26. Phan HM, Alpert JS, Fain M. Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection. *Am J Geriatr Cardiol* 2008; 17: 101–7.
27. Sur G, Floca E, Kudor-Szabadi L, Sur ML, Sur D, Samasca G. The relevance of inflammatory markers in metabolic syndrome. *Maedica (Buchar)* 2014; 9: 15–8.
28. Howard C, Ferrucci L, Sun K *et al.* Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103: 17–20. 00133.2007 [pii]; doi:10.1152/jappphysiol.00133.2007.
29. Kahn R. Metabolic syndrome—what is the clinical usefulness? *Lancet* 2008; 371: 1892–3. S0140-6736(08)60731-X [pii]; doi:10.1016/S0140-6736(08)60731-X.

Received 14 June 2016; editorial decision 9 January 2017

RESEARCH ARTICLE

Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life in Two Cohorts of Community-Dwelling Older Adults

Raúl F Pérez-Tasigchana, Luz M. León-Muñoz, Esther López-García, José R. Banegas, Fernando Rodríguez-Artalejo, Pilar Guallar-Castillón*

Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPaz, Madrid, Spain

* mpilar.guallar@uam.es



OPEN ACCESS

Citation: Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P (2016) Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life in Two Cohorts of Community-Dwelling Older Adults. PLoS ONE 11(3): e0151596. doi:10.1371/journal.pone.0151596

Editor: Marta Letizia Hribal, University of Catanzaro Magna Graecia, ITALY

Received: November 23, 2015

Accepted: March 1, 2016

Published: March 23, 2016

Copyright: © 2016 Pérez-Tasigchana et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Due to ethical restrictions, data are available upon request. Interested researchers may submit requests for data to Dr Pilar Guallar-Castillon (mpilar.guallar@uam.es).

Funding: Baseline data collection of the ENRICA-Seniors cohort was funded by Sanofi-Aventis. Data collection during follow-up was funded by FIS a grant 09/162 (Ministry of Health of Spain). Specific funding for this analysis was obtained from FIS grants PI11/01379 and PI12/1166 (Ministry of Health of Spain), and from the "Cátedra UAM de Epidemiología y Control del Riesgo Cardiovascular". RFP-T received

Abstract

Introduction

In older adults, the Mediterranean diet is associated with lower risk of chronic diseases, but its association with health-related quality of life (HRQL) is still uncertain. This study assessed the association between the Mediterranean diet and HRQL in 2 prospective cohorts of individuals aged ≥ 60 years in Spain.

Methods

The UAM-cohort ($n = 2376$) was selected in 2000/2001 and followed-up through 2003. At baseline, diet was collected with a food frequency questionnaire, which was used to develop an 8-item index of Mediterranean diet (UAM-MDP). The Seniors-ENRICA cohort ($n = 1911$) was recruited in 2008/2010 and followed-up through 2012. At baseline, a diet history was used to obtain food consumption. Mediterranean diet adherence was measured with the PREDIMED score and the Trichopoulou's Mediterranean Diet Score (MSD). HRQL was assessed, at baseline and at the end of follow-up, with the physical and mental component summaries (PCS and MCS) of the SF-36 questionnaire in the UAM-cohort, and the SF-12v.2 questionnaire in the Seniors-ENRICA cohort. Analyses were conducted with linear regression, and adjusted for the main confounders including baseline HRQL.

Results

In the UAM-cohort, no significant associations between the UAM-MDP and the PCS or the MCS were found. In the Seniors-ENRICA cohort, a higher PREDIMED score was associated with a slightly better PCS; when compared with the lowest tertile of PREDIMED score, the beta coefficient (95% confidence interval) for PCS was 0.55 (-0.48 to 1.59) in the second tertile, and 1.34 (0.21 to 2.47) in the highest tertile. However, the PREDIMED score was non-significantly associated with a better MCS score. The MSD did not show an association with either the PCS or the MCS.

a grant from the National Government of Ecuador through the National Institution of Higher Education, Science, Technology and Innovation-SENESCYT. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have the following interests: Baseline data collection of the ENRICA-Seniors cohort was funded by Sanofi- Aventis. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

Conclusions

No clinically relevant association was found between the Mediterranean diet and HRQL in older adults in Spain.

Introduction

In older adults, several cohort studies have shown that greater adherence to the Mediterranean diet is associated with lower mortality.[1–3] Moreover, the Mediterranean diet has been linked to lower risk of death among the elderly surviving a myocardial infarction.[4] There is also evidence that this dietary pattern is associated with reduced risk of cardiovascular diseases,[5] cancer, and depression,[6;7] although most of these studies were not conducted specifically in older adults.

As the population gets older, health outcomes like health-related quality of life (HRQL) or life satisfaction become progressively more important.[8] Thus, for many older adults who already have one or several chronic diseases, the subjective impact of the improvement or deterioration of their physical or mental health can be as important as a diagnosis of a new medical condition.

However, only a few studies have examined the association of a whole dietary pattern with HRQL in adults. A small substudy of the DASH trial assessed the effect of a "combination diet", which emphasized fruits, vegetables and low-fat dairy products, versus the typical American diet; after 8 weeks of follow-up the 28 participants randomly assigned to the "combination diet" modestly improved their HRQL compared to the control group.[9] In addition, three observational studies have found a slightly better HRQL associated with the Mediterranean diet.[10–12] However, two of these studies were of a cross-sectional design and included individuals over the age of 35. [10;12] And the third one was based on a prospective follow-up of relatively young subjects (mean age around 40) but did not assess HRQL at baseline;[11] thus, the beneficial effect of the Mediterranean diet on HRQL could be partly due to differences in baseline physical and mental health status across categories of adherence to the Mediterranean diet.

To our knowledge, this is the first prospective study to examine the association between the Mediterranean diet and HRQL in older adults; it used data from two cohorts of elderly people with measures of diet at baseline, and measures of HRQL at baseline and at the end of follow-up.

Methods

Study design and participants

We analyzed data from two cohorts of community-dwelling individuals aged ≥ 60 years in Spain. The first one was the UAM-cohort, including 4008 individuals selected in 2000–2001. [13;14] Information was collected at the participants' homes by personal interview and a physical examination, performed by trained staff. In 2003, an attempt was made to contact the study participants again; contact was successful in 3235 (80.7%) individuals and the information was obtained by a phone interview. The second cohort was the Seniors-ENRICA, which included 2519 individuals recruited in 2008–2010 who underwent a personal interview and a physical exam, and provided blood and urine samples in their households.[15;16] In 2012, 2037 (80.9%) participants were contacted again and reported updated information through a phone interview.

Participants in both cohorts gave written informed consent. Both studies were approved by the Clinical Research Ethics Committee of *La Paz* University Hospital in Madrid.

Study variables

Diet. In the UAM-cohort diet information was obtained by a simplified 14-item food frequency questionnaire, based on a validated instrument, which included standard portions of foods and the following response categories: every day, three to five days per week, one to two days per week, or never. [17;18] This information was used to construct a Mediterranean dietary pattern index (UAM-MDP) comprising 8 items, where individuals were assigned +1 point for each one of the following dietary consumptions: fruit every day, vegetables every day, whole grains every day, vegetable oils every day, and fish at least three days per week. Moderate alcohol consumption, defined as an intake of <30 g/day of alcohol in men and <20 g/day in women, also scored +1. Participants scored -1 point for each one of the following consumptions: red or processed meat every day, and animal fats (butter, lard, etc.) every day. The index ranges from -2 to 6, and a lower score indicates a less healthy diet.

In the Seniors-ENRICA cohort, diet was measured with a computerized and validated diet history developed from that used in the EPIC-cohort in Spain. [19;20] Adherence to the Mediterranean diet was assessed with the PREDIMED score [21] and the Trichopoulou's Mediterranean Diet score (MSD). [22] The PREDIMED score of 14 items. Twelve of them with food consumption targets (olive oil as the principal source of fat for cooking, ≥ 3 tablespoons of olive oil/day, ≥ 2 serving/day of vegetables, ≥ 3 servings/day of fruit, <1 serving/day of red meat, <1 serving/day of butter or margarine, <1 serving/day of sugar-sweetened beverages, ≥ 1 cup/day of wine, ≥ 3 servings/week of legumes, ≥ 3 servings/week of fish, <2 servings/week of commercial pastry, ≥ 3 servings/week of nuts), and two additional items with targets for consumption habits characteristic of the Mediterranean diet in Spain: preference for white meat over red meat, and ≥ 2 times/week consumption of dishes with *sofrito* (a tomato sauce with garlic, onion, or leeks sautéed in olive oil). A value of +1 was assigned to each target achieved. A higher score indicates better Mediterranean diet adherence (range 0–14). In the MDS, the intake of vegetables, legumes, fruits and nuts, grains, fish, and a high ratio of monounsaturated/saturated fatty acids are considered beneficial, thus a value of 1 is assigned to a consumption above the sex-specific median in the study sample; in contrast, intake of red meat and poultry, and dairy products is considered detrimental, and a value of 0 is assigned to consumption above the sex-specific median. Moderate alcohol consumption is also considered beneficial: 1 point is assigned to intake of 10–50 g/day in men and 5–25 g/day in women. The range in this index is 0 (lowest) to 9 (highest Mediterranean diet adherence).

HRQL. In the UAM-cohort, HRQL was measured with the Spanish version of the SF-36 questionnaire, which has shown good validity and reproducibility in the Spanish population. [23–25] In the Seniors-ENRICA cohort, the Spanish version of the SF-12v2 was used. This is a shortened version of the SF-36 which has also been validated in Spain. [26;27]

Both questionnaires measure eight dimensions of HRQL: physical function, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role and mental health. Each dimension has a score from 0 to 100. Information on the eight health dimensions can be summarized by two global HRQL indicators: the physical component summary (PCS) and the mental component summary (MCS). The PCS and MCS scores are standardized to a national norm with a mean of 50 and a standard deviation of 10; this allows comparisons of the scores for each study participant against the mean score in the Spanish population. [28;29] A higher score in each of the eight dimensions and in the PCS and MCS indicates a higher HRQL.

Potential confounders. In the two cohorts, data on a number of potential confounders were collected at baseline. Specifically, information was obtained on age, sex, level of education (primary or lower, secondary, and university studies), and tobacco smoking (never-, current-, and former-smoker). Weight, height and waist circumference were measured by trained staff

using standardized techniques with the subject barefoot and wearing light clothing. Body mass index was calculated as weight in kg divided by squared height in m, and grouped into three categories: normal weight ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$), and obesity ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Abdominal obesity was defined as waist circumference $>102 \text{ cm}$ in men and $>88 \text{ cm}$ in women. In the UAM-cohort, a single question was used to obtain leisure time physical activity, which was classified as none, occasional physical activity, and regular physical activity.[30] In the Seniors-ENRICA, activity in leisure time was obtained with the questionnaire developed by the EPIC-cohort in Spain and was expressed in METs h/week.[31] Individuals were also asked about the time spent watching television (hours/week).

In each cohort, blood pressure was measured with validated tensiometers under standardized conditions, and hypertension was defined as systolic pressure $\geq 140 \text{ mmHg}$, diastolic pressure $\geq 90 \text{ mmHg}$ or use of antihypertensive drugs. In the UAM-cohort, individuals reported whether they had ever been diagnosed by a physician with any of the following diseases: diabetes mellitus, hypercholesterolemia, coronary heart disease, stroke, cancer at any site, and depression requiring drug treatment. In the Seniors-ENRICA cohort, we collected data on the same diseases, though information on diabetes mellitus and hypercholesterolemia was also based on laboratory determinations. Specifically, diabetes mellitus was defined as serum glucose $\geq 126 \text{ mg/dl}$ or use of antidiabetic drugs, and hypercholesterolemia as the total serum cholesterol $\geq 200 \text{ mg/dl}$ or use of lipid-lowering drugs.

Statistical analysis

From a total of 3235 participants in the UAM-cohort study, 853 were excluded for lack of information on HRQL, and 6 for missing values in other covariates. Thus, the final analyses were performed with 2376 participants. Subjects included in the analyses did not differ significantly from those not included in any sociodemographic or lifestyle-related characteristics, except for the average number of chronic diseases, which was a somewhat higher among the former subjects. For the Seniors-ENRICA cohort, from a total of 2037 participants, 80 were excluded for inadequate information on diet, and 46 for missing values in HRQL. Thus, the final analyses were performed with 1911 participants. In the Seniors-ENRICA cohort, and compared to individuals included in the analyses, those not included were less often males, were slightly older and had more frequent chronic conditions.

The association between adherence to the Mediterranean diet and quality of life was summarized with beta coefficients and their 95% confidence interval (CI) obtained from linear regression. In these models, the dependent variable was the PCS or the MCS at the end of follow-up, and the main independent variable was adherence to the Mediterranean diet, modeled in tertiles of the score on the UAM-MDP, the PREDIMED or the MDS. A 3-point difference in the beta coefficient for the component summaries of HRQL was considered as clinically relevant.[26;28] Further analyses were performed using each of the eight subscales of the SF-36 and the SF-12 as the dependent variable. All the regression models were adjusted for the above mentioned confounders and for the appropriate HRQL component summary or subscale at baseline.

We assessed whether the study association varied with baseline HRQL (above or below the median), smoking status, physical activity, and morbidity by comparing models with and without interaction terms using the likelihood ratio test. Morbidity was defined as the presence of any of the following diseases: diabetes, hypercholesterolemia, coronary heart disease, stroke, cancer, and depression.

A two-sided p-value <0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed with Stata v.11.

Results

In the UAM-cohort, those with greater adherence to the Mediterranean diet were more often women, had higher education, performed more physical activity, and more frequently had hypercholesterolemia. In the Seniors-ENRICA cohort, those with higher scores in the PREDIMED and MDS had lower body mass index, and less often suffered from abdominal obesity and diabetes (Table 1).

At baseline, the adjusted mean scores of the summaries and subscales of quality of life in each cohort were similar among those with the lowest and the highest adherence to the Mediterranean diet; the single exception occurred in the UAM-cohort, where those in the highest tertile of UAM-MDP had a lower score in the bodily pain subscale (Table 2).

Table 1. Baseline characteristics of the participants in the UAM-cohort and in the Seniors-ENRICA cohort, according to tertiles of adherence to the Mediterranean diet.

	UAM-cohort (n = 2376)			Seniors-ENRICA cohort (n = 1911)					
	UAM-MDP Score			PREDIMED Score			MDS Score		
	Tertile 1	Tertile 3	p	Tertile 1	Tertile 3	p	Tertile 1	Tertile 3	p
n	966	656		813	458		1000	465	
Age , mean (SD)	70.3 (7.0)	69.9 (6.5)	0.420	68.4 (6.4)	68.5 (5.7)	0.424	68.6 (6.2)	68.1 (5.9)	0.376
Males , n (%)	416 (43.1)	305 (46.6)	0.020	443 (54.5)	246 (53.7)	0.000	521 (52.1)	168 (36.3)	0.000
Educational level , n (%)									
Primary or less	819 (84.7)	508 (77.5)	0.003	419 (51.5)	232 (50.7)	0.034	533 (53.3)	250 (54.0)	0.979
Secondary studies	81 (8.4)	61 (9.2)		215 (26.4)	120 (26.2)		248 (24.8)	117 (25.3)	
University	66 (6.8)	86 (13.1)		179 (22.0)	106 (23.1)		219 (21.9)	96 (2.7)	
Tobacco consumption , n (%)									
Never smoker	628 (64.9)	415 (63.4)	0.046	446 (58.9)	263 (57.4)	0.000	574 (57.4)	304 (65.7)	0.046
Former smoker	239 (24.7)	178 (27.1)		283 (34.8)	162 (35.4)		338 (33.8)	126 (27.2)	
Current smoker	99 (10.3)	61 (9.4)		84 (10.3)	33 (7.2)		88 (8.8)	33 (7.1)	
Body mass index kg/m ² , mean (SD)	29.3 (4.5)	29.0 (4.1)	0.421	28.8 (4.4)	28.1 (4.2)	0.011	28.8 (4.3)	27.9 (4.1)	0.000
Abdominal obesity , n (%)	915 (94.6)	616 (94.6)	0.697	494 (60.7)	233 (50.8)	0.003	605 (60.5)	250 (54.0)	0.009
Leisure time physical activity , n (%)									
None	407 (42.1)	224 (34.1)	0.011						
Occasional	524 (54.2)	393 (60.0)		-	-		-	-	-
Regular	35 (3.6)	39 (5.8)		-	-		-	-	-
METs h/week, mean (SD)	-	-	-	21.0 (15.3)	23.8 (15.8)	0.004	21.4 (15.2)	22.1 (14.6)	0.285
Time watching TV , (h/week) mean (SD)	-	-	-	18.4 (11.9)	16.3 (9.3)	0.032	18.0 (11.5)	17.8 (11.0)	0.275
Total energy intake kcal/day, mean (SD)	-	-	-	2099 (594)	2065 (524)	0.000	2046 (586)	1977 (540)	0.101
Morbidity at baseline , n (%)									
Hypertension	449 (46.4)	324 (49.3)	0.340	546 (67.1)	304 (66.3)	0.882	686 (68.6)	308 (66.5)	0.329
Diabetes	178 (18.4)	139 (21.1)	0.417	151 (18.5)	62 (13.5)	0.000	176 (17.6)	51 (11.0)	0.002
Hypercholesterolemia	251 (25.9)	215 (32.8)	0.001	596 (69.9)	314 (68.5)	0.276	689 (68.9)	336 (72.5)	0.235
Coronary heart disease	56 (5.7)	38 (5.8)	0.994	13 (1.6)	5 (1.9)	0.723	18 (1.8)	5(1.1)	0.192
Stroke	27 (2.8)	19 (2.8)	0.777	6 (0.7)	6 (1.3)	0.437	8 (0.8)	6 (1.3)	0.365
Cancer	9 (0.8)	14 (2.1)	0.055	16 (1.9)	8 (1.7)	0.941	21 (2.1)	6 (1.3)	0.510
Depression	116 (12.0)	56 (8.5)	0.056	68 (8.3)	24 (5.2)	0.038	85 (8.5)	32 (6.9)	0.575

Cut-off points for tertiles of the UAM-MDP score: tertile 1: ≤ 3 , tertile 2: 4, tertile 3: ≥ 5 in men and women; Cut-off points for tertiles of de PREDIMED score: tertile 1: ≤ 7 , tertile 2: 8, tertile 3: ≥ 9 in men, and tertile 1: ≤ 6 , tertile 2: 7 to 8, tertile 3: ≥ 9 in women. Cut-off points for tertiles of the MDS: tertile 1: ≤ 5 , tertile 2: 6, tertile 3: ≥ 7 in men, and tertile 1: ≤ 4 , tertile 2: 5, and tertile 3: ≥ 6 in women; SD: Standard Deviation; MET: Metabolic Equivalents; TV: television. Abdominal obesity: waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women.

doi:10.1371/journal.pone.0151596.t001

Table 2. Baseline adjusted mean values for the component summaries and the subscales of the SF-36 in the UAM-cohort and of the SF-12 in the Seniors-ENRICA cohort, according to tertiles of adherence to the Mediterranean diet.

	UAM-cohort (n = 2376)		Seniors-ENRICA cohort (n = 1911)			
	UAM-MDP score		PREDIMED score		MDS	
	Tertile 1	Tertile 3	Tertile 1	Tertile 3	Tertile 1	Tertile 3
Component summaries						
Physical component summary , mean (SD)	45.5 (10.0)	44.3 (10.1)	45.9 (11.3)	46.2 (10.4)	45.7 (11.4)	46.3 (11.1)
Mental component summary , mean (SD)	48.9 (11.5)	49.7 (10.9)	52.2 (10.4)	52.1 (9.9)	52.4 (10.4)	52.5 (10.3)
HRQL subscales						
Physical function , mean (SD)	71.7 (25.2)	72.1 (25.3)	76.9 (29.9)	78.4 (27.6)	76.2 (30.6)	79.0 (28.2)
Physical role , mean (SD)	78.3 (37.8)	75.2 (38.6)	82.9 (26.3)	82.8 (24.5)	82.5 (26.7)	84.0 (24.7)
Bodily pain , mean (SD)	72.0 (28.4)	68.7 (29.3)	77.7 (30.4)	79.1 (27.0)	78.3 (29.7)	79.4 (29.4)
General health , mean (SD)	56.9 (28.4)	60.1 (29.3)	51.5 (21.9)	51.3 (22.2)	51.3 (22.1)	51.1 (23.5)
Vitality , mean (SD)	62.4 (24.1)	63.9 (24.4)	71.1 (25.2)	72.3 (24.6)	71.0 (25.5)	73.0 (24.7)
Social function , mean (SD)	81.8 (25.9)	83.3 (25.1)	89.9 (22.7)	89.3 (22.1)	90.3 (22.7)	90.5 (21.2)
Emotional role , mean (SD)	86.2 (31.1)	85.7 (31.5)	88.0 (21.1)	87.6 (20.5)	88.3 (21.5)	88.6 (20.6)
Mental health , mean (SD)	68.2 (22.6)	70.2 (21.5)	76.8 (20.1)	77.4 (19.7)	77.2 (21.0)	78.1 (19.9)

SD: Standard Deviation; Means adjusted for sex, age, educational level (no formal or primary education, secondary education, university), tobacco consumption (never smokers, former smokers, current smokers), body mass index kg/m² (quartiles), abdominal obesity, hypertension, leisure-time physical activity (none, occasional, regular in the UAM-cohort), METs-h/week (quartiles, in the Seniors-ENRICA cohort), time spent watching TV (quartiles h/week, in the Seniors-ENRICA cohort), total energy intake (quartiles kcal/day, in the Seniors-ENRICA cohort), diabetes, hypercholesterolemia, coronary heart disease, stroke, cancer, and depression.

doi:10.1371/journal.pone.0151596.t002

In the UAM-cohort, the baseline score on the UAM-MDP index showed no association with quality of life at the end of follow-up. When compared with the lowest tertile of UAM-MDP, the beta coefficient (95% CI) for the PCS was 0.15 (-0.59 to 0.91) in tertile 2, and -0.41 (-1.14 to 0.31) in tertile 3; for the MCS, the corresponding figures were -0.02 (-1.16 to 1.10) and 0.26 (-0.83 to 1.36).

In the Seniors-ENRICA cohort, a higher PREDIMED score was linked to slightly better PCS; compared to those in the lowest tertile of PREDIMED, the beta coefficient (95% CI) was 0.55 (-0.48 to 1.59) for tertile 2, and 1.34 (0.21 to 2.47) in tertile 3. By contrast, no link to the MCS was evidenced, and the corresponding figures were -0.25 (-1.31 to 0.80) and 0.56 (-0.58 to 1.71). Neither the MDS was associated with the PCS or with the MCS. When compared with the lowest tertile of the MDS, the beta coefficient (95% CI) for the PCS was -0.44 (-1.53 to 0.65) in tertile 2, and -0.36 (-1.53 to 0.71) in tertile 3; for the MCS, the corresponding figures were 0.61 (-1.51 to 1.72) and 0.60 (-0.50 to 1.70). Results were similar in analyses stratified by sex (Table 3).

When the individual quality of life subscales were studied, no association was observed with the score on the UAM-MDP or the MDS. However, those in the highest tertile of PREDIMED reported somewhat better physical and social functioning; the corresponding beta coefficient (95% CI) when tertile 3 was compared with tertile 1 was 3.97 (0.83 to 7.10) and 3.7 (1.13 to 6.32) (Fig 1).

Lastly, no statistically significant interactions were found when the analyses were stratified by baseline HRQL (above or below the median), smoking status, physical activity, or morbidity (data not shown).

Table 3. Beta coefficients (95% confidence interval) for the association between tertiles of adherence to the Mediterranean diet and the component summaries of the SF-36 in the UAM-cohort and the SF-12 in the Seniors-ENRICA cohort.

Health-related quality of life	UAM-cohort (n = 2376)			Seniors-ENRICA cohort (n = 1911)					
	UAM-MDP score			PREDIMED score			MDS		
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3
Physical component summary									
Total	Ref.	0.15 (-0.59 to 0.91)	-0.41 (-1.14 to 0.31)	Ref.	0.55 (-0.48 to 1.59)	1.34 (0.21 to 2.47)*	Ref.	-0.44 (-1.53 to 0.65)	-0.36 (-1.53 to 0.71)
Males	Ref.	0.56 (-0.53 to 1.67)	-0.56 (-1.69 to 0.57)	Ref.	0.60 (-0.92 to 2.12)	0.99 (-0.44 to 2.44)	Ref.	-0.51 (-2.01 to 0.99)	-0.61 (-2.21 to 0.99)
Females	Ref.	-0.13 (-1.11 to 0.84)	-0.25 (-1.20 to 0.69)	Ref.	0.45 (-0.98 to 1.89)	1.60 (-0.16 to 3.36)	Ref.	-0.40 (-1.99 to 1.18)	-0.21 (-1.71 to 1.29)
Mental component summary									
Total	Ref.	-0.02 (-1.16 to 1.10)	0.26 (-0.83 to 1.36)	Ref.	-0.25 (-1.31 to 0.80)	0.56 (-0.58 to 1.71)	Ref.	0.61 (-0.51 to 1.72)	0.60 (-0.50 to 1.70)
Males	Ref.	0.31 (-1.32 to 1.96)	0.05 (-1.59 to 1.70)	Ref.	-0.22 (-1.66 to 1.22)	0.51 (-0.85 to 1.88)	Ref.	0.81 (-0.61 to 2.24)	1.26 (-0.24 to 2.78)
Females	Ref.	-0.15 (-1.66 to 1.34)	0.62 (-0.84 to 2.09)	Ref.	-0.30 (-1.84 to 1.23)	0.36 (-1.51 to 2.25)	Ref.	0.33 (-1.36 to 2.03)	0.003 (-1.59 to 1.60)

*p < 0.05.

Model adjusted for sex, age, educational level (no formal or primary education, secondary education, university), tobacco consumption (never smokers, former smokers, current smokers), body mass index kg/m² (quartiles), abdominal obesity, hypertension, leisure-time physical activity (none, occasional, regular in UAM-cohort, and quartiles METs-h/week in Seniors-ENRICA cohort), time spent watching TV (quartiles h/week, Seniors-ENRICA cohort), total energy intake (quartiles kcal/day, Seniors-ENRICA cohort), prevalence of chronic diseases (diabetes, hypercholesterolemia, coronary heart disease, stroke, cancer, and depression), and the appropriate baseline component summary of quality of life.

doi:10.1371/journal.pone.0151596.t003

Discussion

In 2 cohorts of community-dwelling older adults in Spain, we found no clinically relevant association between higher adherence to the Mediterranean diet and better HRQL after a few years of follow-up.

Results were generally consistent in both cohorts despite the studies were performed 10 years apart, different instruments to measure HRQL were used, and 3 distinct indexes for measuring the Mediterranean diet were computed. Although the 3 indexes focused on the consumption of fruits, vegetables, meat and fish, the UAM-MDP index was based on normative goals of consumption while the MDS used food consumption medians, which are population-specific. Moreover, the PREDIMED score uses normative goals, emphasizes monounsaturated fat intake, incorporates cooking techniques (e.g., sofrito), assesses consumption of sugary drinks, and includes a greater number of items than the other two indexes.^[32]

Our results were in line with those obtained in cross-sectional studies conducted in Spain and in Greece with younger populations. In these studies, a greater adherence to the Mediterranean diet was associated with better HRQL; however, the association was of small magnitude and it did not reach the conventional limits of clinical relevance (>3 points).^[10–12] Specifically, in a study in Spain^[10], an increase of 5 units in the adherence to the Mediterranean diet (range of 20) was associated with a 0.74-point higher MCS score on the SF-12 in men and a 1.5-point-higher score in women. In another study in Spain,¹¹ where only the subscales of the SF-36 were computed, a 1-point increase in the MDS was associated with better vitality [beta coefficient

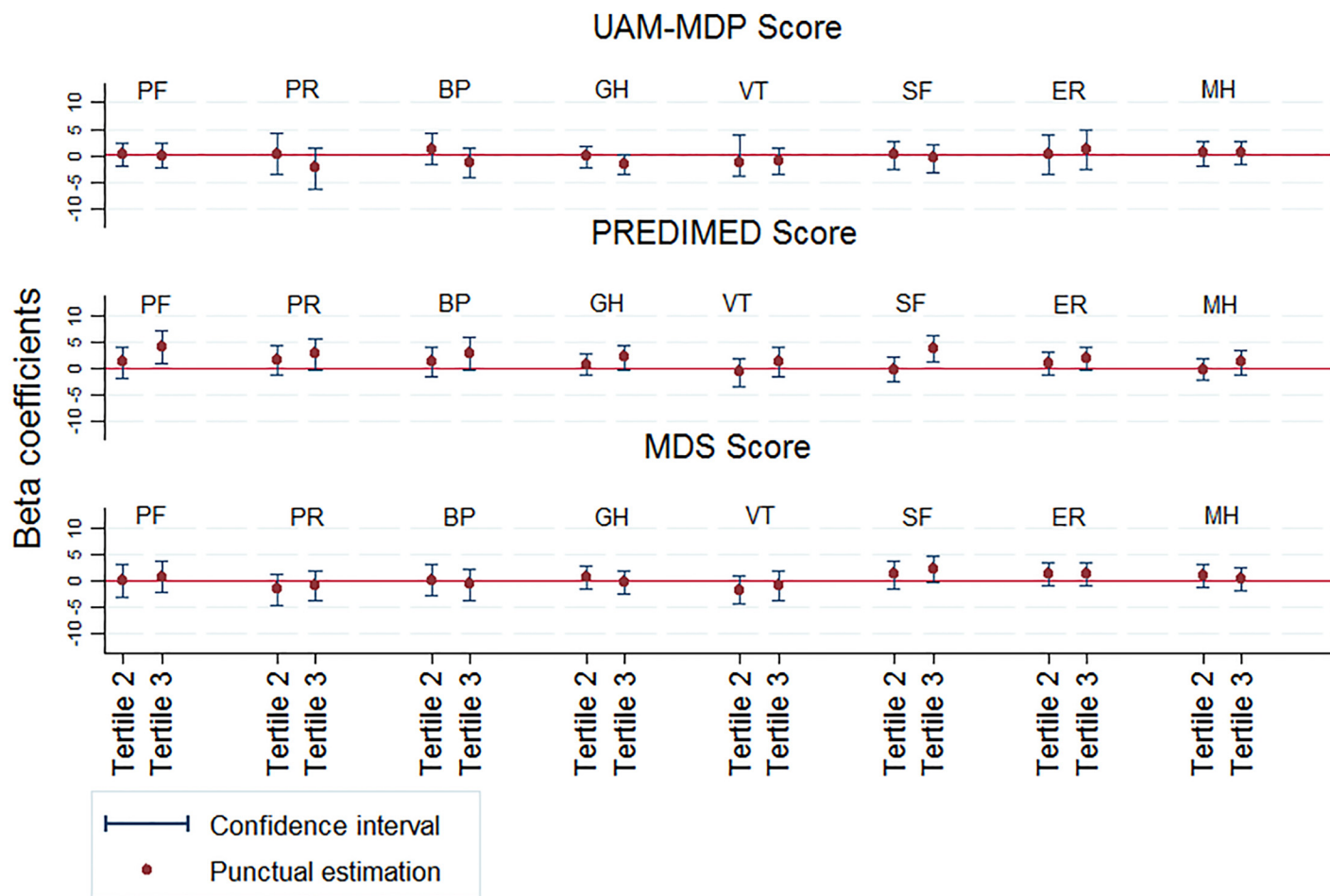


Fig 1. Beta coefficients (95% confidence interval) for the associations between the Mediterranean dietary pattern and the subscales of the SF-36 in the UAM-cohort (2000/2001–2003) and of the SF-12 in the Seniors-ENRICA cohort (2008/2010–13). HRQL subscales: PF: Physical function, PR: Physical role, BP: Bodily pain, GH: General health, VT: Vitality, SF: Social function, ER: Emotional role, MH: Mental health. Model adjusted for sex, age, educational level (no formal or primary education, secondary education, university), tobacco consumption (never smokers, former smokers, current smokers), body mass index kg/m² (quartiles), abdominal obesity, hypertension, leisure-time physical activity (none, occasional, regular in UAM-cohort, and quartiles METs-h/week in Seniors-ENRICA cohort), time spent watching TV (quartiles h/week, Seniors-ENRICA cohort), total energy intake (quartiles kcal/day, Seniors-ENRICA cohort) and prevalence of chronic diseases (diabetes, hypercholesterolemia, coronary heart disease, stroke, cancer, and depression), and the baseline subscale as appropriate.

doi:10.1371/journal.pone.0151596.g001

(95% CI): 0.50 (0.32–0.68)] and general health [0.44 (0.26–0.52)]. Finally, in a Greek study,[12] a 1-point increase in the MDS was linked to slightly higher score on the PCS [0.15 (0.06–0.24)] and the MCS [0.33(0.18–0.49)] of the SF-36. However, these studies are difficult to compare because of the different components of the dietary indexes used and the lack of normative cut-offs for the intake of a specific food. In fact, in these studies the Mediterranean diet adherence was based on the median intake of the different food groups, which are population-specific.

Several clinical trials have assessed the effect of dietary interventions promoting a healthy diet on the HRQL of some types of patients. Specifically, a cholesterol-lowering diet did not improve mood among hypercholesterolemic patients;[33] a low-fat, high-carbohydrate diet did not improve HRQL among patients with high cardiovascular risk; [34] and a low-fat diet intervention did not modify HRQL in women at high risk of breast cancer.[35] One possible explanation for these results is that, for many people, the prescription of a healthy diet is perceived as an unpleasant experience, which may counterbalance the beneficial health effects of

these diets. Thus, efforts must be made to improve the palatability of healthy diets, for instance, by increasing the quality of foods, their affordability, and by promoting cooking skills.

There are several mechanisms by which diet may affect health, including the reduction of traditional cardiovascular risk factors,[36] the decrease of serum markers of inflammation,[37] and improvement of endothelial function.[38] However, most of these effects, including those on lowering blood pressure, cholesterolemia and glycemia, can be asymptomatic, and thus may have a small impact on HRQL. By contrast, a high adherence to the Mediterranean diet index used in this study has previously shown an inverse association with general mortality after 10 years of follow-up in the UAM-cohort.[3] Consequently, regardless of its effects on HRQL, the Mediterranean diet should be promoted among the elderly due to their benefits on other health variables.

Finally, the evidence of the influence of specific food components of the Mediterranean diet on HRQL is still limited. Although several studies have examined the association of consumption of fish,[39,40] fruit and vegetables,[41] and nuts[42] with HRQL, these investigations were mostly cross-sectional or showed inconsistent results.[39,40] In addition, regular yogurt consumption, that is also considered healthy, has not shown an association with improved HRQL in a longitudinal study.[43]

Our study had several strengths. It used data from two independent cohorts, diet and HRQL were measured with validated instruments, and analyses were adjusted for many potential confounders, including HRQL and morbidity at baseline.

This study also had some limitations. Information on HRQL was lacking for 853 subjects in the UAM cohort, and its potential influence on study results is unknown. Also in both cohorts diet was self-reported, which may result in some recall or social desirability bias and the ensuing non-differential misclassification of diet; this and some inaccuracies in other self-reported variables could have led to underestimate the association between the Mediterranean diet and HRQL. Furthermore, in the UAM-cohort the consumption of vegetable oils but not of olive oil was recorded, and olive oil is considered one of the main components of the Mediterranean diet. However, olive oil is by far the oil most frequently used in Spain.[44] In addition, the SF-36 and the SF-12 are generic HRQL questionnaires, and they cannot capture some aspects of perceived health related to diet, such as satisfaction with food-related life,[45] the ability to eat independently, the ability to buy and cook the own food, or food palatability.[8,46] Another potential limitation, which is shared with many cohort studies, is the unverified assumption that the dietary pattern registered at baseline is maintained throughout the follow-up; in fact incident diseases could have led to dietary changes, so that the results might not entirely be due to baseline diet. In addition, in both cohorts the duration of follow-up has been relatively short (median 3.5 years). However, in clinical trials with the Mediterranean diet, improvements in cardiovascular risk factors and in disease incidence and mortality were observed after a few months of follow-up.[47,48] Notwithstanding this, a longer follow-up might be needed to observe a beneficial effect of diet on HRQL. Finally, because the Mediterranean diet is part of an overall lifestyle, a certain residual confounding cannot be ruled out. Also, maintaining a good health throughout the aging process could lead to higher adherence to a Mediterranean diet; thus, despite the longitudinal study design, the observed results could partly reflect reverse causation.

In conclusion, although adherence to the Mediterranean diet has been associated with lower mortality among the elderly in some Mediterranean countries, it does not seem to be associated with a clinically relevant improvement in HRQL. However, since some aspects of the impact of diet on HRQL may not have been captured with the SF-36 and the SF-12 questionnaires, further research should be conducted using comprehensive diet-specific HRQL questionnaires in the elderly.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RFP-T PG-C. Performed the experiments: EL-G JRB FR-A. Analyzed the data: RFP-T LML-M. Wrote the paper: RFP-T PG-C LML-M EL-G JRB FR-A.

References

1. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330(7498):991. PMID: [15820966](#)
2. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292(12):1433–1439. PMID: [15383513](#)
3. Martinez-Gomez D, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Combined impact of traditional and non-traditional health behaviors on mortality: a national prospective cohort study in Spanish older adults. *BMC Med* 2013; 11:47. doi: [10.1186/1741-7015-11-47](#) PMID: [23433432](#)
4. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjonneland A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(12):871–881. PMID: [17926134](#)
5. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2013; 1–14.
6. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra ML, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(10):1090–1098. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.129](#) PMID: [19805699](#)
7. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(1):75–82. doi: [10.1038/ejcn.2012.193](#) PMID: [23212131](#)
8. Amarantos E, Martinez A, Dwyer J. Nutrition and quality of life in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 Spec No 2:54–64. PMID: [11730238](#)
9. Plaisted CS, Lin PH, Ard JD, McClure ML, Svetkey LP. The effects of dietary patterns on quality of life: a substudy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(8 Suppl): S84–S89. PMID: [10450299](#)
10. Munoz MA, Fito M, Marrugat J, Covas MI, Schroder H. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr* 2009; 101(12):1821–1827. doi: [10.1017/S0007114508143598](#) PMID: [19079848](#)
11. Henriquez SP, Ruano C, de Irala J, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(3):360–368. doi: [10.1038/ejcn.2011.146](#) PMID: [21847137](#)
12. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, de Lucia F, Pounis G, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open* 2013; 3(8).
13. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20(11):2157–2164. PMID: [12409953](#)
14. Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Lopez-Garcia E, Jimenez FJ, et al. Changes in body weight and health-related quality-of-life in the older adult population. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(11):1385–1391.
15. Rodriguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Zuluaga MC, Lopez-Garcia E, et al. Rationale and Methods of the Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2011; 64(10):876–882.
16. Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Mediterranean Diet and Risk of Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2014.
17. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22(3):512–519. PMID: [8359969](#)

18. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010; 103(12):1808–1816. doi: [10.1017/S0007114509993837](https://doi.org/10.1017/S0007114509993837) PMID: [20102675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102675/)
19. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. Foods. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1: S91–S99. PMID: [9126537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126537/)
20. Guallar-Castillon P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, Sala-Vila A, Ariza Astolfi MJ, Sarrion Pelous MD, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One* 2014; 9(1): e86074. doi: [10.1371/journal.pone.0086074](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086074) PMID: [24465878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24465878/)
21. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011; 141(6):1140–1145. doi: [10.3945/jn.110.135566](https://doi.org/10.3945/jn.110.135566) PMID: [21508208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508208/)
22. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348(26):2599–2608. PMID: [12826634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826634/)
23. Alonso J. Manual de puntuación de la versión española del cuestionario de salud SF-36. Barcelona: Unitat de recerca en serveis sanitaris. Institut Municipal d'Investigació Mèdica; 2000.
24. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(20):771–776.
25. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc)* 1998; 111(11):410–416.
26. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34(3):220–233. PMID: [8628042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8628042/)
27. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. [Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population]. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(14):613–625.
28. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(19):726–735.
29. Lopez-Garcia E, Banegas JR, Graciani Perez-Regadera A, Gutierrez-Fisac JL, Alonso J, Rodriguez-Artalejo F. [Population-based reference values for the Spanish version of the SF-36 Health Survey in the elderly]. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(15):568–573.
30. Balboa-Castillo T, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Physical activity and mortality related to obesity and functional status in older adults in Spain. *Am J Prev Med* 2011; 40(1):39–46. doi: [10.1016/j.amepre.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2010.10.005) PMID: [21146766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146766/)
31. Pols MA, Peeters PH, Ocke MC, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB, Collette HJ. Estimation of reproducibility and relative validity of the questions included in the EPIC Physical Activity Questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1:S181–S189. PMID: [9126546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126546/)
32. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011; 14(12A):2274–2284. doi: [10.1017/S1368980011002515](https://doi.org/10.1017/S1368980011002515) PMID: [22166184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22166184/)
33. Wardle J, Rogers P, Judd P, Taylor MA, Rapoport L, Green M, et al. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med* 2000; 108(7):547–553. PMID: [10806283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806283/)
34. Sorensen M, Anderssen S, Hjerman I, Holme I, Ursin H. The effect of exercise and diet on mental health and quality of life in middle-aged individuals with elevated risk factors for cardiovascular disease. *J Sports Sci* 1999; 17(5):369–377. PMID: [10413264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10413264/)
35. Hislop TG, Bajdik CD, Balneaves LG, Holmes A, Chan S, Wu E, et al. Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-carbohydrate dietary trial for more than 5 years. *J Clin Oncol* 2006; 24(15):2311–2317. PMID: [16710029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16710029/)
36. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014; 64(1):69–76. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353) PMID: [24799608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799608/)
37. Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(1):152–158. PMID: [15234425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15234425/)
38. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292(12):1440–1446. PMID: [15383514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383514/)

39. Schiepers OJ, de Groot RH, Jolles J, van Boxtel MP. Fish consumption, not fatty acid status, is related to quality of life in a healthy population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 83(1):31–35. doi: [10.1016/j.plefa.2010.02.030](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2010.02.030) PMID: [20207122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207122/)
40. Silvers KM, Scott KM. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* 2002; 5(3):427–431. PMID: [12003654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12003654/)
41. Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, et al. Fruit and vegetable consumption and self-reported functional health in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk): a population-based cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2007; 10(1):34–41. PMID: [17212840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17212840/)
42. Poulou SM, Miller MG, Shukitt-Hale B. Role of walnuts in maintaining brain health with age. *J Nutr* 2014; 144(4 Suppl):561S–566S. doi: [10.3945/jn.113.184838](https://doi.org/10.3945/jn.113.184838) PMID: [24500933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500933/)
43. Lopez-Garcia E, Leon-Munoz L, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. Habitual Yogurt Consumption and Health-Related Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *J Acad Nutr Diet* 2014.
44. Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E, Leon-Munoz LM, Amiano P, Ardanaz E, et al. Consumption of fried foods and risk of coronary heart disease: Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *BMJ* 2012; 344:e363. doi: [10.1136/bmj.e363](https://doi.org/10.1136/bmj.e363) PMID: [22275385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22275385/)
45. Grunert KG, Dean M, Raats MM, Nielsen NA, Lumbers M. A measure of satisfaction with food-related life. *Appetite* 2007; 49(2):486–493. PMID: [17481776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17481776/)
46. Dean M, Grunert KG, Raats MM, Nielsen NA, Lumbers M. The impact of personal resources and their goal relevance on satisfaction with food-related life among the elderly. *Appetite* 2008; 50(2–3):308–315. PMID: [17913297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17913297/)
47. Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167(11):1195–1203. PMID: [17563030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563030/)
48. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1279–1290. doi: [10.1056/NEJMoa1200303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303) PMID: [23432189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432189/)